

Année 1973

N°122

THESE
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU CROMOGLYCATÉ DE SODIUM
DANS LE TRAITEMENT DE L'ASTHME ET DES RHINITES
ALLERGIQUES A PROPOS DE: 30 CAS D'ASTHME ET 9 CAS DE RHINITE

par

M. Michel JULIEN

Né le 20 Avril 1944 à DREUX - 28 -

Présentée et Soutenue Publiquement le : **29 OCT. 1973**

Président : M.le Professeur LEMENAGER



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438

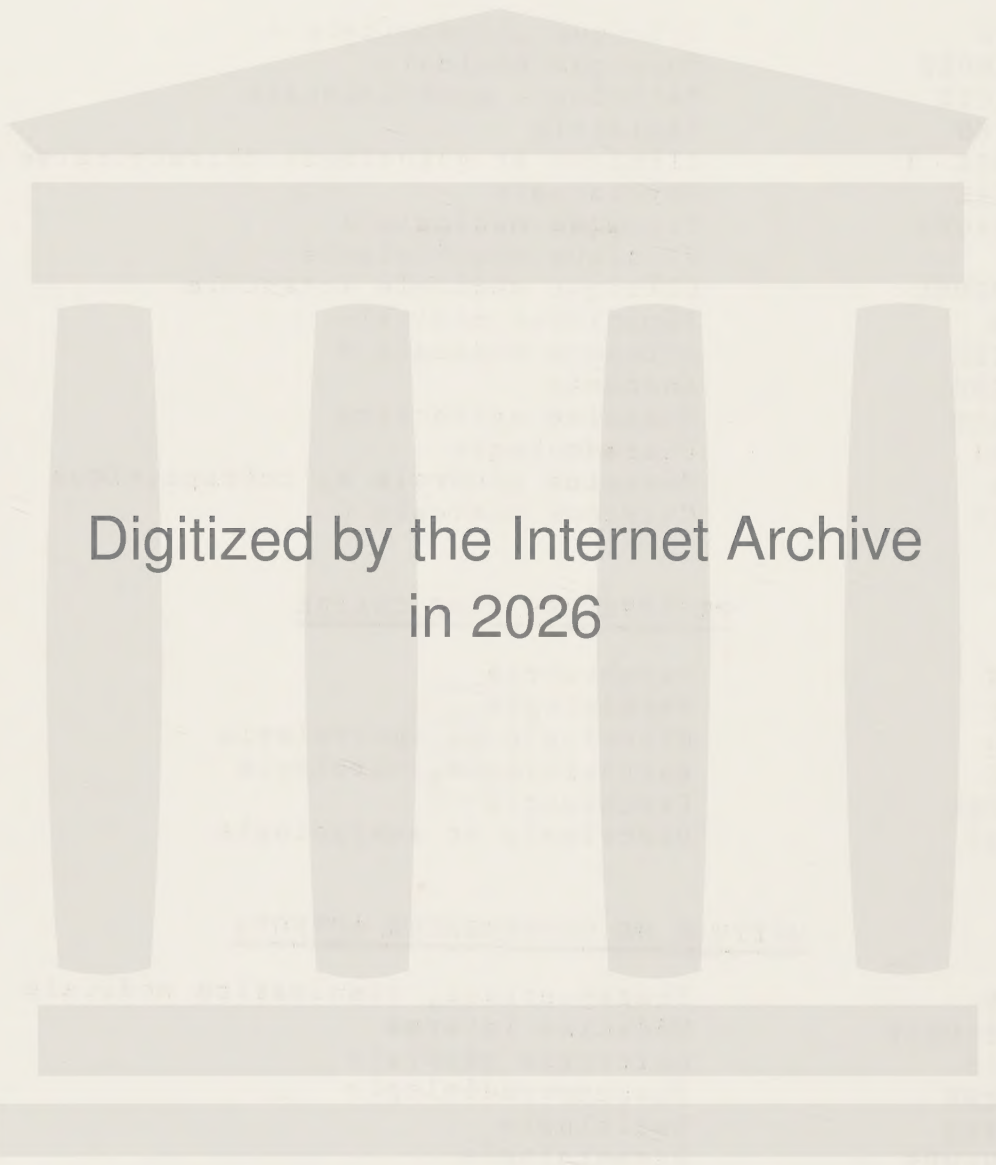
FACULTE DE MEDECINE

1. ☐ 2. ☐ 3. ☐ 4. ☐ 5. ☐ 6. ☐ 7. ☐ 8. ☐ 9. ☐ 10. ☐ 11. ☐ 12. ☐ 13. ☐ 14. ☐ 15. ☐ 16. ☐ 17. ☐ 18. ☐ 19. ☐ 20. ☐ 21. ☐ 22. ☐ 23. ☐ 24. ☐ 25. ☐ 26. ☐ 27. ☐ 28. ☐ 29. ☐ 30. ☐ 31. ☐ 32. ☐ 33. ☐ 34. ☐ 35. ☐ 36. ☐ 37. ☐ 38. ☐ 39. ☐ 40. ☐ 41. ☐ 42. ☐ 43. ☐ 44. ☐ 45. ☐ 46. ☐ 47. ☐ 48. ☐ 49. ☐ 50. ☐ 51. ☐ 52. ☐ 53. ☐ 54. ☐ 55. ☐ 56. ☐ 57. ☐ 58. ☐ 59. ☐ 60. ☐ 61. ☐ 62. ☐ 63. ☐ 64. ☐ 65. ☐ 66. ☐ 67. ☐ 68. ☐ 69. ☐ 70. ☐ 71. ☐ 72. ☐ 73. ☐ 74. ☐ 75. ☐ 76. ☐ 77. ☐ 78. ☐ 79. ☐ 80. ☐ 81. ☐ 82. ☐ 83. ☐ 84. ☐ 85. ☐ 86. ☐ 87. ☐ 88. ☐ 89. ☐ 90. ☐ 91. ☐ 92. ☐ 93. ☐ 94. ☐ 95. ☐ 96. ☐ 97. ☐ 98. ☐ 99. ☐ 100. ☐

MM. EVRARD	Clinique chirurgicale A
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX 1	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Clinique médicale A
LEVY	Clinique obstétricale
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
MORIN	Sémiologie médicale
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

MM. BRION	Psychiatrie
FABRE	Physiologie
IZARD	Histologie et embryologie
MOREL	Bactériologie, virologie
POILPRE	Psychiatrie
THERET	Histologie et embryologie

MM.	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
M ^{le}	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, Hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOULIN	Pharmacologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THOMAS	Immunologie, hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550828_0030

A MES PARENTS,

Ils ont toujours su me guider,
et m'aider de leur affection.

A MA FEMME,

A MA FILLE.

A MA FAMILLE,

A MA BELLE - FAMILLE.

A MONSIEUR 1^e PROFESSEUR J. LEMENAGER,

En témoignage de ma respectueuse gratitude, pour m'avoir permis de réaliser ce travail, pour m'avoir prodigué ses conseils, et pour l'honneur qu'il me fait d'accepter la Présidence de cette Thèse.

A MONSIEUR 1^e PROFESSEUR FABRE,

dont l'expérience du Cromoglycate
Disodique m'a beaucoup aidé .

Je le remercie d'avoir accepté de
juger ce travail.

A MONSIEUR le PROFESSEUR VILLEY,

dont l'expérience et l'enseignement
clinique me seront toujours précieux.

Avec l'expression de mon respectueux
attachement.

A MONSIEUR le PROFESSEUR AGREGE VENEZIA,

je garde le meilleur souvenir de son
accueil bienveillant dans le service
des enfants prématurés.

P L A N

Ce travail comprend quatre parties principales :

1. Un rappel sur l'asthme et les différentes allergies respiratoires.
2. Le mode d'action et les principales propriétés du Cromoglycate Disodique.
3. Un essai de synthèse des travaux publiés, surtout en France.
4. Notre essai du C.G.D.S. (travaux effectués dans le Service du Professeur LEMENAGER et au Laboratoire du Professeur FABRE).

	pages
INTRODUCTION	1
Ière PARTIE	4
A - GENERALITES sur l'ASTHME	6
- l'asthme	
- son terrain	
- les traitements.	
B - RAPPELS des CONCEPTIONS ACTUELLES en ALLERGIE RESPIRATOIRE	9
1. Les différents types de réactions immunologiques :	
- accoutumance progressive	
- tolérance immunitaire	
- hypersensibilité.	
2. - Les différentes réactions d'hypersensibilité :	
- allergie immédiate	
- allergie par anticorps cytotoxiques	
- allergie semi-retardée	
- allergie retardée.	

3. Les origines de la réponse immunitaire
 - les plasmocytes
 - les lymphocytes immunologiquement compétents
4. Les allergènes respiratoires courants.
5. Les critères en faveur de l'allergie respiratoire :
 - la clinique
 - les tests cutanés
 - la bronchoprovocation par les allergènes
 - les autres tests.
6. Les formes cliniques de l'allergie respiratoire :
 - allergie immédiate (coryza spasmodique et asthme allergique)
 - allergie par cyto-toxicité (syndrome de GOODPASTURE)
 - allergie semi-retardée (granulomatoses exogènes, aspergilloses)
 - allergie retardée (asthme bactérien, maladie de B.B.S.)
 - maladies pulmonaires auto-immunes (fibroses)

IIème PARTIE	27
A - HISTORIQUE du CROMOGLYCATÉ DISODIQUE	28
B - CHIMIE	29
C - MODE d'ACTION	30
- Inhibition de la dégranulation des mastocytes.	
D - TOXICOLOGIE du CROMOGLYCATÉ	34
- Intoxication aiguë	
- Intoxication chronique	
- Etude de la tératogénèse.	
E - METABOLISME	37
F - LE MÉDICAMENT	38
IIIème PARTIE	40
RAPPORTS des ESSAIS CLINIQUES de QUELQUES AUTEURS	42
- conditions du traitement	
- résultats des essais	

- effets favorables et défavorables
- rapports d'études dans le traitement des rhinites allergiques
- tolérance du produit.

IV ème PARTIE	51
A - ESSAI du CROMOGLYCATÉ DISODIQUE	52
- chez 30 malades asthmatiques :	
conditions du traitement, résultats selon	
le type d'asthme, selon l'âge, selon les	
traitements associés.	
- dans 9 cas de rhinites allergiques polliniques.	
B - DISCUSSION des RESULTATS	64
- dans l'asthme : résultats globaux,	
résultats suivant l'âge	
résultats suivant l'étiologie	
résultats suivant la gravité.	
- dans les rhinites allergiques aux pollens.	
CONCLUSION	68
BIBLIOGRAPHIE	70

INTRODUCTION

La découverte d'un nouveau médicament actif contre l'asthme, le cromoglycate disodique, a suscité l'intérêt de tous les pneumologues anglo-saxons (1), (2), depuis 1967, et, plus récemment, celui des auteurs français, qui lui ont consacré de nombreux travaux (36).

Ce produit, est un dérivé synthétique de la khelline. Son intérêt vient surtout de son mode d'action original, qui en fait un traitement préventif de l'asthme.

De nombreux rapports témoignent de l'efficacité de ce médicament et seront comparés aux résultats de notre essai.

L'action du C.G.D.S. s'étend aux rhinites spasmodiques, qui ont été étudiées ici ; et pour certains auteurs aux granulomatoses exogènes.

-o-o-o-o-

Ière PARTIE

- RAPPEL sur l'ASTHME et les DIFFERENTES ALLERGIES RESPIRATOIRES -
=====

Nous évoquerons dans ce chapitre :

A - Des Généralités sur l'Asthme :

- l'asthme,
- son terrain,
- les traitements.

B - Un Rappel des Conceptions Actuelles en Allergie Respiratoire :

1) Les différents types de réactions immunologiques :

- accoutumance progressive,
- tolérance immunitaire,
- hypersensibilité.

2) Les différentes réactions d'hypersensibilité :

- allergie immédiate,
- allergie par anticorps cytotoxiques,
- allergie semi-retardée.

3) Les origines de la réponse immunitaire :

- les plasmocytes,
- les lymphocytes immunologiquement compétents.

4) Les allergènes respiratoires courants.

5) Les critères en faveur de l'allergie respiratoire :

- la clinique,
- les tests cutanés,
- la bronchoprovocation par les allergènes,
- les autres tests.

6) Les formes cliniques de l'allergie respiratoire :

- allergie immédiate (coryza spasmodique et asthme allergique),
- allergie par cyto-toxicité (syndrome de GOODPASTURE)
- allergie semi-retardée (granulomatoses exogènes, aspergilloses),
- allergie retardée (asthme bactérien, maladie de B.B.S.),
- maladies pulmonaires auto-immunes (fibroses).

- A - GENERALITES sur l'ASTHME.

I - La Maladie Asthmatique.

C'est un vaste état morbide, que l'on rencontre souvent, et sous des aspects très variés.

Son témoignage clinique le plus évocateur est la crise d'asthme : accès paroxystique de dyspnée expiratoire due à un bronchospasme.

Mais il suscite parfois des accès larvés, comme l'asthme d'effort, pourtant de même valeur qu'une crise typique. Chez l'adulte de plus de 40 ans, l'asthme à dyspnée continue domine. Chez l'enfant il est souvent difficile à identifier, quand il se présente comme une pneumopathie aiguë fébrile. L'hyper-réactivité bronchique propre aux asthmatiques, peut se retrouver chez les mêmes sujets, en n'importe quel point de la muqueuse respiratoire ou du revêtement cutané.

On trouve ainsi de nombreux équivalents de l'asthme : le coryza spasmodique, la laryngite spasmodique, dont le grand intérêt est d'être accessible à l'examen O.R.L. et de prouver le terrain allergique.

Tous ces troubles sont liés à des perturbations générales et avant tout neuro-végétatives, qui sont déclenchées par l'allergie, mais aussi par l'infection, l'irritation, ou l'émotion.

II - Quel est le Terrain de l'Asthme ?

DEUX théories s'affrontent, qui sont peut-être complémentaires :

- pour SZENTIVANYI, l'asthme est la conséquence d'une insuffi-

sance du système sympathique bêta-broncho-dilatateur.

- Pour d'autres Auteurs, comme ISCHIZAKA, il y a sensibilisation de la muqueuse bronchique par des anticorps réaginique, dont l'action est immédiate, identifiables aux immunoglobulines E (I.G.E.).

Mais il est fort probable que le déséquilibre entre les systèmes de réponses bronchoconstricteur et bronchodilatateur soit responsable du développement de l'allergie.

De même, la multiplication des allergènes industriels et l'augmentation de la pollution atmosphérique, sont source d'infection bronchique, ce qui favorise la fixation des I.G.E. localement (FREOUR - 24).

Il est curieux de constater que le marquage des I.G.E. avec des isotopes radioactifs a montré l'élévation du taux des anticorps même au cours d'asthmes non allergiques.

III - Nous Disposons de Plusieurs Traitements.

Des traitements symptomatiques, comme la théophylline et les sympathomimétiques qui font céder le bronchospasme.

Ces derniers conduisent rapidement à des surdosages, responsables de deux sortes d'accidents :

- l'état de mal, parfois mortel, par augmentation de la perfusion pulmonaire, sans variation de la ventilation (d'où l'hypoxie).
- la bronchoconstriction secondaire par stimulation des récepteurs alpha.

Les corticoïdes.

Les corticoïdes sont employés pour leur puissant effet anti-

inflammatoire et parce qu'ils favorisent la tolérance au stress.

Nous avons aussi des traitements de fond : principalement la désensibilisation spécifique. Son mécanisme est de stimuler la formation d'anticorps bloquants (I.G.E.) qui vont agir en compétition avec les anticorps réaginique et bloquer ainsi les anticorps inhalés (DENIS - 20 - 25).

Enfin, il y a souvent des troubles associés qu'il faut soigner dès le début du traitement : l'infection, l'irritation par un toxique, la composante psychique.

- B - RAPPEL des CONCEPTIONS ACTUELLES en ALLERGIE RESPIRATOIRE.

Le C.G.D.S. intervient, on le verra, sur un mécanisme immunologique pour prévenir les crises d'asthme ou de coryza spasmodique. Or, l'immunologie a beaucoup progressé ces dernières années ; les schémas connus jusqu'alors ont été profondément modifiés (40).

I - Les Différents Types de Réactions Immunologiques.

L'immunologie étudie le privilège de l'organisme de savoir différencier un corps constituant de cet organisme d'un autre corps qui ne l'est pas. Cette substance étrangère est un antigène, et si elle entre en contact avec le corps humain, elle va déclencher la réaction immunitaire, c'est-à-dire la production d'anticorps.

Mais cet antigène est plus ou moins bien accepté et l'organisme peut lui répondre de trois manières :

- accoutumance progressive (principe des vaccinations),
- absence de réactions (c'est l'état de tolérance immunitaire qui est recherché dans les greffes).
- enfin il peut devenir hypersensiblè à tout contact ultérieur avec cet antigène, c'est l'état allergique, qui nous intéresse ici.

La réaction immunitaire provoque rarement cette hypersensibilité pathologique ; seulement s'il y a déséquilibre entre les systèmes de réponses (par exagération ou dépression d'un système) ou si les antigènes sont particulièrement forts.

Très peu d'individus deviennent hypersensibles aux antigènes de la vie courante (poussières, poils, médicaments, aliments). De même, de nombreux antigènes sont élaborés à l'intérieur de notre organisme, et cependant les maladies auto-immunes sont rares. Seuls les antigènes forts (Ag d'histocompatibilité, Ag bactériens et viraux) suscitent souvent une réaction immunitaire conduisant au rejet de l'antigène.

II - Effets de la Réaction Allergique.

L'hypersensibilité immunitaire conduit à une réaction inflammatoire non spécifique, dont la nature dépendra du mode de l'allergie.

Chaque type d'allergie conditionne un stade différent de la réaction inflammatoire.

Dans une réaction courte, de quelques heures, on voit une vasodilatation suivie d'un oedème interstitiel local.

Pendant une réaction plus longue (de quatre à huit heures) les polynucléaires pénètrent dans le foyer d'inflammation et vont y libérer des enzymes protéolytiques.

Si la réaction dure de douze à vingt neuf heures, d'autres cellules vont pénétrer le foyer : des macrophages, histiocytes et lymphocytes.

Quand la réaction inflammatoire sera terminée, les fibroblastes et le collagène vont proliférer et seront responsables d'une lésion de sclérose.

III - Les Différents Types d'Hypersensibilité.

Il y a quatre variétés de réactions d'hypersensibilité :
- trois sont humorales,

- la quatrième est tissulaire.

Leurs actions sont souvent intriquées et il existe aussi des formes de passage.

1) Allergie Immédiate, ou réaginique.

Sa forme majeure, découverte par RICHET et PORTIER, est le choc anaphylactique.

Une expression plus modérée, observée en pathologie respiratoire, est la crise d'asthme.

Cette allergie immédiate est liée à l'action des anticorps réaginaires, et correspond au type I de COOMBS.

Ces anticorps appartiennent aux I.G.E..

On en trouve dans le serum, mais en très petite quantité, la plupart se fixant à la membrane des mastocytes et des polynucléaires basophiles.

La fixation de l'antigène sur l'anticorps réaginique, va en modifier la structure, d'où la stimulation d'un enzyme de la membrane cellulaire : l'adenylcyclase.

Cet enzyme agit à l'intérieur de la cellule, en transformant une molécule d'A.T.P. en A.M.P. cyclique (ou 3' 5' A.M.P.). Cet A.M.P. cyclique, ou second messenger, va augmenter la vitesse du métabolisme cellulaire (G. PAULI - 39).

C'est-à-dire, dans le cas du mastocyte, précipiter la libération d'histamine et de sérotonine, et la production active de "slow reactive substance of anaphylaxis" (SRS-A) ; et, quelques minutes plus tard, ces médiateurs chimiques seront responsables d'une réaction inflammatoire, à son premier stade sur les organes cibles, c'est-à-dire dans le cas des bronches, d'une crise d'asthme.

Il faut un contact brutal, entre l'antigène et l'anticorps pour déclencher l'allergie clinique.

Si l'antigène est donné progressivement ou en fractionnant la dose, il y a rarement d'incident. (Méthode utilisée dans la désensibilisation de BESREDKA - 16).

2) Hypersensibilité par Anticorps Cytotoxiques.

(ou type II de COOMBS).

Les anticorps en cause fixent le complément.

Ce sont des Ig M ou Ig G.

A la suite de la réaction Ag/Ac sur la membrane cellulaire, les onze constituants du complément vont être fixés successivement sur cette membrane.

Chaque fixation d'un élément provoquant la réaction enzymatique qui va accoler l'élément suivant.

La fixation de C'9 sur C'8 va agir comme un marteau frappe un clou, et va percer la membrane, ce qui laisse sortir le cytoplasme.

La mise en évidence du phénomène IN VITRO est délicate.

3) Allergie Semi-retardée ou Phénomène d'ARTHUS.

(ou type III de COOMBS).

Elle met en jeu des réagines, et surtout des précipitines ou anticorps précipitants et fixant le complément.

Ce sont des Ig M ou des Ig G.

Cette réaction est rare, car les antigènes forment habituellement avec les anticorps de volumineux complexes du fait de leur équivalence (52).

- Ces complexes (antigène + Ig + complément) sont rapidement phagocytés et ne donnent pas de troubles cliniques. Mais si l'antigène est en léger excès, il donne des complexes circulant peu volumineux et solubles.

La réaction va se dérouler au niveau des artérioles, entre les 6ème et 16ème heures de la réaction inflammatoire.

Les premiers éléments du complément se fixent à l'endothélium.

Les complexes immuns circulant, se déposent à cet endroit et traversent cette paroi (seulement dans certains organes : le foie, les reins et les poumons).

Le complément libère ensuite une substance chimiotactique

des polynucléaires, surtout éosinophiles.

Ces derniers favorisent la formation de clous plaquet-taires, et donc de thromboses vasculaires et d'infiltrats très denses de polynucléaires autour de la membrane basale capillaire.

- Si la réaction se situe dans les poumons, ces multiples coagulations intra-vasculaires entraînent un oedème bronchiolo-alvéolaire (alvéolite allergique de HARGREAVE). Les mastocytes ne libèrent pas d'histamine, mais des amines vaso-constrictives.

Cette maladie respiratoire est surtout professionnelle : poumon du fermier, poumon des éleveurs d'oiseaux, aspergillose pulmonaire.

4) Hypersensibilité retardée, de type tuberculinique.

(ou type IV de COOMBS).

C'est une allergie de type cellulaire, qui apparaît entre les 8ème et 48ème heures après l'introduction de l'antigène.

Le modèle en est l'allergie tuberculinique, appelée encore PHENOMENE de KOCH :

L'injection sous-cutanée de bacilles tuberculeux vivants chez un cobaye entraîne une tuberculose généralisée ; mais si le cobaye avait déjà été en contact avec des B.K. morts, cette nouvelle injection ne donne qu'une réaction inflammatoire retardée au point d'injection, et qui guérira.

Le mécanisme de cette allergie est particulier : il est lié au contact direct de l'antigène tuberculeux et de lymphocytes dérivés du thymus, réagissant spécifiquement avec cet antigène.

Ce contact peut se faire dans le tissu où l'antigène a été introduit, car les lymphocytes sont très mobiles.

L'interaction de l'antigène et du lymphocyte spécifique, entraîne la libération de médiateurs chimiques d'origine lymphocytaire : facteurs chimiotactiques et inflammatoires qui augmentent la perméabilité vasculaire aux cellules de

l'inflammation.

Le "migration inhibiting factor" va agglutiner toutes les cellules qui sont sur le foyer, et les y fixer ; le facteur mitogène favorise la multiplication de ces cellules fixées.

On obtient, ainsi, une forte concentration de macrophages et de lymphocytes, comme au 3ème stade de la réaction inflammatoire. Puis les lymphocytes spécifiques de l'antigène, vont détruire les cellules qui portent les antigènes, grâce à un facteur cytotoxique : tandis que les lymphocytes non spécifiques de l'antigène vont détruire toutes les cellules voisines des cellules porteuses.

La mise en évidence de cette allergie peut se faire par intra-dermo réaction (lecture à la 48ème heure), et aussi par le test de transformation lymphoblastique.

La réalisation de celui-ci est parfois délicate : le sujet développe souvent à côté de ces cellules, des anticorps qui bloquent le contact lymphocytes - cellules porteuses (résultat faussement négatif). Pour obtenir la transformation des lymphocytes, on doit les mettre dans un autre serum.

IV - Les Origines de la Réponse Immunitaire.

Elle est double : formation d'anticorps circulants dirigés contre l'antigène et formation de cellules lymphocytaires réagissant spécifiquement ; les deux phénomènes étant liés.

Toutes les cellules responsables de l'immunité proviennent de la lignée lymphoïde.

Certaines sont transformées dans le thymus en cellules T responsables de l'hypersensibilité retardée.

D'autres sont transformées en cellules B selon un mode encore

inconnu, et fabriquent dès lors des anticorps.

Ces deux types d'allergie sont liés.

Quand un antigène soluble est introduit, et qu'il pénètre dans la médullaire d'un ganglion, il est absorbé par un macrophage. Celui-ci envoie des A.R.N. messagers à une cellule lymphoïde B et la transforme ainsi en plasmocyte. Ce dernier va synthétiser des immunoglobulines. Cette transformation ne peut se faire qu'en présence de la cellule lymphoïde T.

Quand un antigène tissulaire (c'est-à-dire de tropisme tissulaire) est introduit, il entre en contact avec une cellule lymphoïde T et lui donne son message antigénique.

Dès lors cette cellule se transforme : par multiplication, elle donne de nombreux lymphocytes immunologiquement compétents, qui vont circuler et entrer finalement en contact avec l'antigène pour déclencher la réaction inflammatoire.

Dans ces deux cas, l'antigène a laissé des cellules informées spécifiquement, qui agiront plus vite et en plus grand nombre à l'agression suivante.

V - Les Allergènes Respiratoires Courants.

- Les Pneumallergènes, sont les plus fréquents.

Ils donnent des réactions de type immédiat.

La poussière de maison représente la moitié de ces cas ; elle est faite de nombreux constituants animaux et végétaux. Les pollens sont aussi souvent en cause, leur floraison varie avec l'espèce.

En France, on trouve le foin, le plantain, le platane, la pariétaire, l'armoise et l'ambrosia.

Parfois sont également en cause des moisissures atmosphériques, des plumes et des poils d'animaux.

Enfin, certains allergènes sont responsables d'asthme professionnel :

- la farine,
- la poussière de bois,
- les gommes végétales.

(BRÈGEAT - 8).

- Les Allergènes Alimentaires.

Peuvent déclencher dans des cas peu fréquents, des troubles respiratoires.

Les aliments les plus souvent en cause sont les oeufs, le lait, les agrumes, les crustacés, le blé, la pomme de terre, les tomates et le café.

- Les Allergènes Infectieux.

L'action allergisante des microbes a été délicate à mettre en évidence, mais il est certain que les microbes peuvent avoir un rôle allergique pur, ou prépondérant à leur effet infectieux.

Il s'agit rarement de parasites (sauf le CANDIDA ALBICANS, qui est trouvé assez souvent).

- Les Hormones.

Peuvent influencer sur l'hypersensibilité.

On explique ainsi l'asthme de la ménopause, et les crises d'asthme pré-menstruelles.

- Les Allergènes Industriels.

(produits de synthèse et médicaments) sont de plus en plus souvent en cause : protéïnes animales, pyramidon, métaux lourds, aspirine, tous les antibiotiques...

VI - Critères en Faveur de l'Allergie Respiratoire.

La plupart des troubles cliniques provoqués par l'allergie respiratoire pourraient être dus à d'autres causes, c'est pourquoi une enquête allergologique est nécessaire : clinique, mais aussi paraclinique et biologique.

1) La clinique seule est parfois évocatrice.

C'est le cas des accès de dyspnée paroxystique :

- crise d'asthme,
- coryza spasmodique,
- toux spasmodique.

où l'on établit facilement une correspondance entre l'allergène et les troubles par la règle des trois unités (même lieu, même temps, même effet).

En cas de polysensibilisation, cette règle perd sa netteté.

De toute façon, on contrôle toujours par des tests, ce qui est évoqué cliniquement.

2) Dans quelques cas, la clinique s'accompagne d'une image radiologique :

- . infiltrat pulmonaire labile, dans le syndrome de LOEFFLER,
- . pleurésie allergique, avec éosinopleurie et parfois une atteinte parenchymateuse sous-jacente,
- . enfin de nombreuses images non spécifiques, peuvent être d'origine allergique : micro-nodules, parfois image de miliaire.

Mais, très souvent, la clinique et la radiologie sont peu évocatrices et l'allergie est une des multiples hypothèses, nécessitant une investigation complémentaire plus complète.

Les tests d'allergie sont nombreux. La préférence va ,

habituellement, aux tests cutanés et aux tests de provocation respiratoire.

3) Les tests cutanés

cherchent à étudier la réaction antigène - anticorps sur un petit fragment cutané, en introduisant par cuti ou piqûre intra-dermique de l'antigène à dose connue.

Cette pratique n'est pas sans danger. De grands chocs anaphylactiques peuvent compliquer ces tests, et on n'introduit que des antigènes dont on connaît empiriquement les effets, en écartant systématiquement les antigènes trop forts (comme les antibiotiques) et les tests trop nombreux.

La réaction cutanée à ces tests doit toujours être confrontée avec la clinique, car il existe de nombreuses causes d'erreurs : tests faussement positifs par simple dermographisme, tests faussement négatifs par allergie infra-clinique.

4) Pour les allergènes alimentaires,

la meilleure technique semble la provocation per os, où l'on supprime l'allergène supposé pendant quelques jours, puis on le réintroduit. Cette méthode doit être prudente.

5) En dernier recours, avec les allergènes respiratoires, le meilleur test est la provocation par inhalation d'un aérosol dosé d'antigène.

Il est très précis, permet d'étudier la dose liminaire d'allergène ; mais aussi l'organe étudié est l'organe cible.

On l'utilise surtout, quand la clinique et les test cutanés sont en discordance.

Il permet d'apprécier le, ou les, allergènes en cause, et on établit le rapport :

$$\frac{\text{dose liminaire d'acétylcholine}}{\text{dose liminaire d'allergène}} \quad (3)$$

6) Mais le diagnostic d'allergie, peut reposer sur d'autres examens biologiques.

- L'éosinophilie sanguine accompagne presque toujours l'allergie, mais elle n'a de valeur qu'au-dessus de 10%, et elle n'est qu'un critère d'orientation, car elle diminue avec les corticoïdes, elle varie avec le cycle nyctéméral, et il y a d'autres causes à l'éosinophilie.

On trouve aussi des éosinophiles dans les sécrétions bronchiques des sujets allergiques, mais surtout pendant les troubles cliniques.

- Le test histamino-pexique de PARROT, étudie le pouvoir du sérum de capter l'histamine. Ce pouvoir est nettement abaissé, et typique de l'allergique. De plus, ce test est fidèle.
- Dans les allergies médicamenteuses ou lorsque les tests cutanés sont dangereux, le test de transformation lymphoblastique va permettre le diagnostic (NATAF - 37). Lorsque le sérum du sujet sensibilisé entre en contact avec l'allergène, de nombreux lymphocytes vont se transformer en lymphoblastes.
Ce test utilisé seulement IN VITRO, peut donner, nous l'avons vu, des résultats faussement négatifs.
Dans les mêmes conditions d'allergie à un médicament, on peut utiliser le test de dégranulation des basophiles.

Il existe encore d'autres tests :

- Le test des rosettes, où des globules rouges de mouton porteur de l'antigène, vont être agglutinés en rosettes, si les lymphocytes mis en leur présence sont sensibilisés contre cet antigène.
- Dans l'allergie humorale, on dose aussi les anticorps spécifiques.
Ainsi une forte quantité d'I.G.E. caractérise l'allergie immédiate. On sait aussi doser les précipitines sériques.
- Enfin, la biopsie bronchique ou pulmonaire confirme le

diagnostic d'allergie si on trouve un granulome histiocytaire ou éosinophile.

De toutes les méthodes, les plus pratiquées sont les tests cutanés et les tests de broncho-provocation, quand ils sont comparés à l'étude clinique.

VII - Formes Cliniques de l'Allergie Respiratoire.

1) Les Maladies Respiratoires par Allergie Immédiate.

C'est l'allergie la plus fréquente ; les sujets qui en sont atteints sont dits à "terrain atopique".

a) Le coryza spasmodique.

La sphère ORL est un lieu d'élection, puisque, les allergènes trouvent leur premier impact dans les territoires naso-sinusiens et pharyngo-laryngés.

Les allergènes souvent en cause sont les pollens, qui donnent des allergies très pures réagissant très bien aux traitements désensibilisants.

La forme clinique habituelle est le rhume des foins, ou coryza spasmodique saisonnier. Il correspond à l'inhalation au printemps de pollens.

Le diagnostic de la rhinite spasmodique se fait devant l'hydrorrhée, le gonflement nasal et les crises d'éternuements.

Les tests cutanés précisent l'allergie, en permettant de découvrir les pollens en cause.

Il y a plusieurs méthodes pour traiter ce coryza.

La désensibilisation spécifique est souvent efficace, mais elle est contraignante, même avec des allergènes retardés, pour une affection qui dure quelques semaines par an.

C'est pourquoi une autre méthode lui est souvent préférée : une couverture corticoïde à dose modérée pendant la date critique.

Le cromoglycate disodique qui fait l'objet de cette étude, trouvera ici une indication (8).

b) L'asthme allergique.

est la forme clinique la plus courante de l'allergie respiratoire.

A part l'exception de l'asthme bactérien qui répond à une hypersensibilité retardée, il s'agit presque toujours d'asthme par hypersensibilité immédiate.

Pour SZENTIVANYI, l'excès de sensibilité des bronches à des doses minimales d'acétylcholine, serait dû à une diminution de sensibilité des récepteurs bronchiques beta, qui sont représentés par l'adénylcyclase.

Par contre, le système de récepteurs alpha ayant une sensibilité normale, on comprend la facilité du bronchospasme.

Cette hypersensibilité existe donc dès la naissance, et les allergènes agissent comme des révélateurs.

Ceci permet de distinguer deux hypersensibilités chez l'asthmatique :

- l'une est la sensibilité aux allergènes à déclencher un bronchospasme (par l'intermédiaire de l'histamine).
- l'autre, qui n'est pas l'allergie, est la sensibilité aux médiateurs chimiques comme l'acétylcholine à entraîner un bronchospasme.

En effet, dans l'asthme récent, une faible sollicitation allergique entraîne une forte sécrétion d'histamine, par contre, la sensibilité à l'acétylcholine est faible. Pendant cette période, le sujet est surtout sensible à l'allergène le plus fort, et la désensibilisation est possible.

Quand l'asthme vieillit, ces facteurs s'inversent, et un médiateur faible ou une irritation bronchique modérée, sont suffisants pour entretenir la maladie. Par ailleurs, l'irritation a fait le lit de l'allergie et les allergènes se sont multipliés, rendant impossible la désensibilisation.

A ce stade, le seul traitement efficace est bien souvent la corticothérapie au long cours.

2) Le Syndrome de GOODPASTURE.

Met en jeu une réaction immunologique du type II de COOMBS. La cyto-toxicité s'exerce sur les membranes basales des glomérules rénaux et des alvéoles pulmonaires.

Les formes graves nécessitent la néphrécomie bilatérale suivie de transplantation rénale.

3) Maladies Respiratoires par Allergie semi-retardée.

Il en existe deux grands types :

- les granulomatoses exogènes,
- les aspergilloses.

a) Les granulomatoses exogènes

sont des pneumopathies allergiques professionnelles dues à l'inhalation de poussières organiques. Dans le sérum de ces sujets, on détecte des anticorps précipitants à l'immunoélectrophorèse.

L'histologie montre des lésions granulomateuses, semblables à celles du phénomène d'ARTHUS, dans les alvéoles et le tissu interstitiel.

Un type aujourd'hui bien connu est la maladie des éleveurs d'oiseaux (surtout avec les pigeons, perruches et tourterelles). Quatre à six heures après le contact avec les oiseaux, le sujet est pris de fièvre, de dyspnée asthmatiforme et de toux incessante ; ces troubles durent environ douze heures et s'atténuent spontanément. Mais les atteintes répétées laisseront comme séquelle une fibrose interstitielle diffuse (PEPYS - 41).

Le meilleur traitement reste donc la prévention de tout contact mais nécessite le changement de profession.

D'autres types, de même physiopathologie sont bien connus : la maladie du poumon des fermiers, des champignonnistes, des goûteurs de thé. Et aussi, la maladie de la canne à sucre, des poussières de tissu, des bois exotiques.

b) Les aspergilloses broncho-pulmonaires

sont fréquentes, et dues à l'inhalation d'aspergillacées

(aspergillus fumigatus, nigrans, niger).

Les tableaux cliniques sont très variés.

L'asthme aspergillaire est très sévère, et caractérisé par la présence d'anticorps réaginaires et précipitants. Plus fréquent est l'aspergillome intra-cavitaire. Il se manifeste par une hémoptysie, donne à la radio une image en grelot, et à l'immunoélectrophorèse des précipitines spécifiques.

Enfin rarement, il s'agit de bronchite aspergillaire muco-membraneuse.

4) Les Maladies Pulmonaires par Allergie de Type Retardé.

C'est une allergie d'origine cellulaire.

a) Il existe des asthmes bactériens par hypersensibilité retardée aux bactéries.

Ils sont souvent associés à des allergies médicamenteuses. Les crises d'asthme surviennent en dehors de tout contexte infectieux, malgré leur origine bactérienne.

Ces asthmes sont tenaces et les sujets deviennent vite cortico-dépendants.

Ce diagnostic nécessite une intra-dermo-réaction aux antigènes bactériens, qui va entraîner une réaction syndromique à la 36ème heure, et une réaction locale au bout de 48 heures. La réaction syndromique, c'est-à-dire l'aggravation ou l'amélioration des symptômes à la suite de l'injection intra-dermique, est un test d'autant plus probant que son temps de latence est plus long. En effet, l'intra-dermo réaction microbienne ou mycosique peut entraîner une réactivation du foyer responsable de la sensibilisation, d'où la règle de traiter le foyer avant ce test.

L'I.D. réaction peut également entraîner des manifestations générales, ressemblant aux troubles de la maladie sérique. C'est pourquoi on n'hésite pas à utiliser le test de transformation lymphoblastique.

Il est toujours indispensable pour tester les médicaments, dont l'introduction I.D. est toujours dangereuse (37).

L'asthme tuberculinique est un asthme bactérien particu-

culier. Il peut s'agir de crises d'asthme pendant une tuberculose évolutive, ou d'asthme survenant chez un ancien tuberculeux.

Tous deux ont en commun une cuti-réaction phlycténulaire. La désensibilisation à la tuberculine est possible.

- b) La sarcoïde de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN est peut-être d'origine allergique. On y trouve en effet une baisse de l'immunité cellulaire, mise en évidence par l'anergie tuberculinique ; et, en même temps, une forte réaction à l'injection I.D. d'extraits de ganglions de sujets atteints de sarcoïdose (r. de KVEIN).

5) Les Maladies Pulmonaires Auto-Immunes.

Leur existence est discutée.

L'antigène est formé dans l'organisme et l'immunité est double :

- allergie immédiate par les auto-anticorps circulants,
- et allergie retardée avec intra-dermo réaction positive à l'auto-antigène.

On explique de cette façon les fibroses pulmonaires interstitielles diffuses et les collagénoses se compliquant de fibrose pulmonaire. On trouve dans ces syndromes des anticorps anti-poumons, de signification discutée.

On trouve aussi des auto-anticorps non spécifiques : le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-nucléaires.

6) Les Traitements Anti-Asthmatiques.

Ils sont aussi mieux expliqués par l'allergologie.

En particulier l'effet de certains médicaments classiques a été précisé parce qu'ils agissent sur le système de l'AMP cyclique (celui-ci est stimulé par l'adénylcyclase).

Certains agissent en aval de l'adénylcyclase : ce sont les méthyl-xanthines (comme la théophylline) qui permettent une économie d'AMP cyclique en empêchant sa dégradation par une phosphodiesterase en AMP, forme non énergétique et inactive.

Certains agissent au niveau de l'adénylcyclase : les catécholamines et les béta sympathomimétiques dont l'action est de favoriser la production d'AMP 3' 5' cyclique. En effet, en stimulant l'adénylcyclase, ils permettent la transformation d'ATP en AMP cyclique.

Enfin, les prostaglandines E 1 auraient un effet semblable (39).

De même, une meilleure connaissance de la réaction en chaîne qui va de l'introduction du premier allergène jusqu'à la crise d'asthme déclarée, permet de mieux préciser l'effet des autres traitements.

Contre l'antigène : éviction de cet antigène (oreillers de plumes...).

Au niveau du lymphocyte et du plasmocyte : action des immunodépresseurs (chloraminophène, antipaludéens de synthèse, corticoïdes).

Contre l'interaction antigène - anticorps : la désensibilisation spécifique stimule la formation d'anticorps bloquants.

Au niveau de l'AMP cyclique : les méthyl-xanthines, les béta sympathomimétiques, les prostaglandines E 1.

Contre l'histamine : les anti-histaminiques.

Enfin, contre l'inflammation bronchique : action très efficace des corticoïdes (contre l'oedème et la perméabilité des vaisseaux).

-O-O-O-O-O-

2ème PARTIE

- MODE d'ACTION et PRINCIPALES PROPRIETES du CROMOGLYCATÉ
=====

DISODIQUE -
=====

Nous étudierons dans ce chapitre :

A - L'historique du Cromoglycate Disodique.

B - La Chimie.

C - Le Mode d'Action.

- inhibition de la dégranulation des mastocytes.

D - La Toxicologie du Cromoglycate.

- intoxication aigüe.
- intoxication chronique.
- étude de la tératogénèse.

E - Le Métabolisme.

F - Le Médicament.

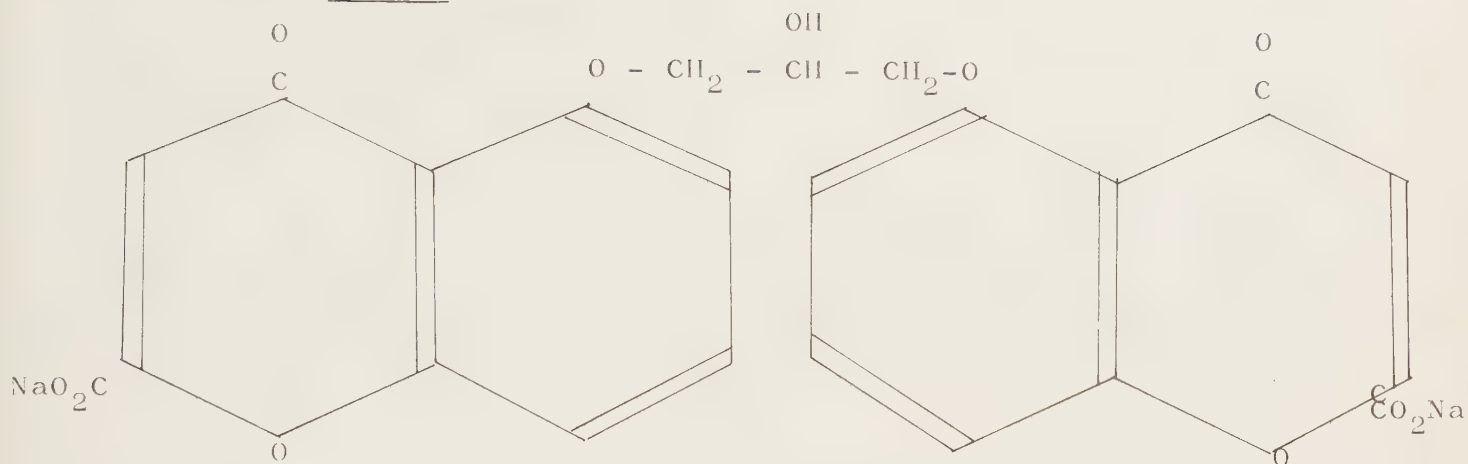
A - HISTORIQUE.

La KHELLINE est le principe actif du fruit et des organes fructifères d'une plante méditerranéenne (AMNI VISNAGA) utilisée depuis des temps très anciens dans le traitement des coliques. Elle a la propriété de relâcher les muscles lisses, en particulier ceux des artères coronaires et des bronches. Mais ce produit entraînait rapidement des nausées.

C'est ainsi que ALTOUNYAN a recherché un produit de synthèse dérivé de la KHELLINE, capable de relâcher les muscles lisses (par exemple un bronchospasme) et dénué d'effets secondaires. Le CROMOGLYATE de SODIUM (D.S.C.G.) ou CROMOLYN SODIQUE (C.S.) est expérimenté en 1965 après dix ans de recherche, et proposé en 1967 comme substance prévenant le bronchospasme d'origine allergique.

Ce produit a, en fait, perdu toute action myo-relaxante et agit d'une autre façon.

B - CHIMIE.



CROMOGLYCATÉ DISODIQUE

(Chimie Organique : composé hétérocyclique)

Le cromoglycate disodique est une bi-cromone.

C'est le sel disodique du 1,3bis (2-carboxy-cromone-5-isoxy) 2-hydroxy-propane.

Le carbone central permet la rotation complète autour de lui de chaque noyau cromone, ce qui est très favorable à l'action de cette molécule à la surface des cellules.

Le cromoglycate disodique est présenté sous forme de poudre :

- blanche,
- inodore,
- sans saveur,

au moment de la prise, mais laissant un arrière-goût légèrement amer.

Il est soluble dans l'eau (100 grammes par litre), et donne une solution neutre à 20°C.

Le poids moléculaire est 512.

La formule brute : $C_{23}H_{14}Na_2O_{11}$

C - MODE d'ACTION.

Les Mastocytes sont des cellules très répandues dans les voies respiratoires inférieures ; surtout dans les glandes et les muscles bronchiques.

Ils contiennent des granules formés d'agents spasmo-gènes puissants (histamine, bradykinine, sérotonine, S.R.S.-A) dont la libération conduit rapidement à un bronchospasme, de l'hypersécrétion et de l'oedème, c'est-à-dire à une crise d'asthme (COX - 15).

1) Expérience de dégranulation des mastocytes.

La dégranulation des mastocytes a de nombreuses causes, et principalement l'allergie immédiate.

On sensibilise passivement des rats à l'aide d'un sérum contenant des anticorps réaginique par voie intra-dermique :

- un premier groupe ne reçoit rien d'autre,
- un second groupe reçoit aussi une injection intra-veineuse d'antigène,
- un troisième groupe reçoit par voie intra-veineuse du cromoglycate disodique et de l'antigène.

Les mastocytes situés près des points d'injection sont aussitôt examinés :

- . les mastocytes simplement sensibilisés sont intacts.
- . ceux qui ont été exposés à l'ensemble "sérum+antigène" ont leur membrane rompue, et les granulations sont libérées.
- . par contre, dans le troisième groupe, en présence du cromoglycate disodique, les mastocytes sont restés intacts.

Le moment d'administration du cromoglycate dans le troisième groupe est fondamental. Le produit doit être présent dès le début de l'expérience, sinon il n'a plus d'action. Son effet est rigoureusement préventif. (32).

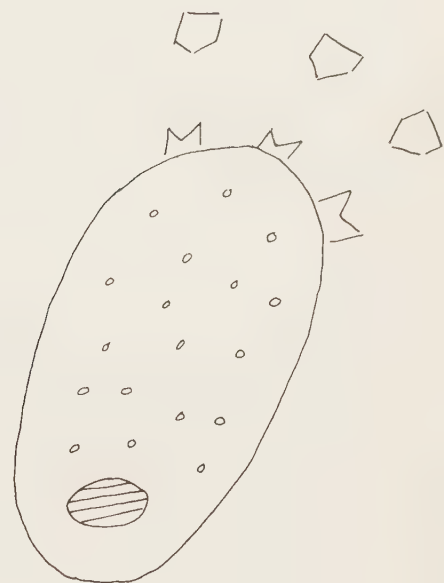
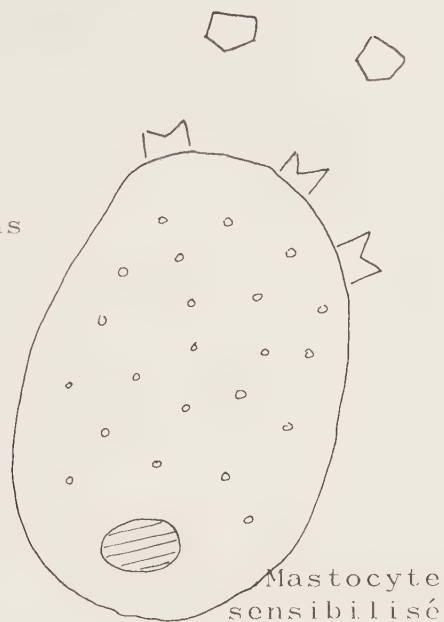
1er Temps

1er

Allergène

Anticorps

Granulations

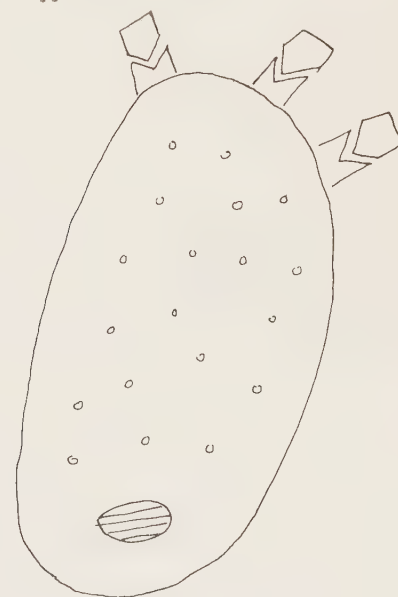
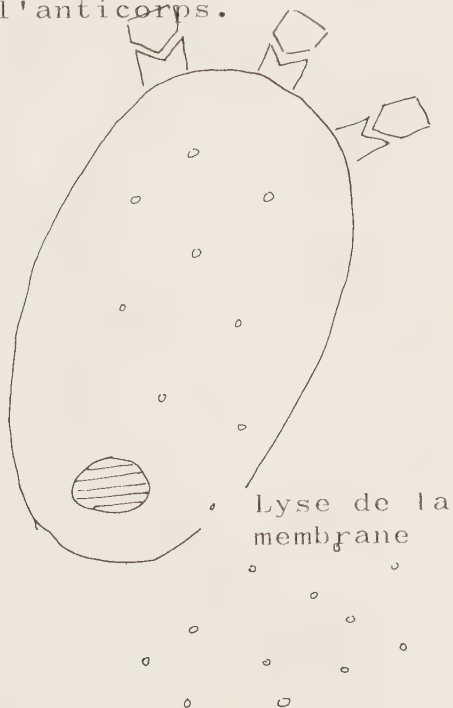


2ème Temps

2ème

Union de l'antigène et de l'anticorps.

Union Ag-Ac



Libération des spasmogènes
(histamine,
sérotonine, bradykinine).

Pas de libération des
spasmogènes (contenus
dans les granulations).

On peut noter que ce test d'inhibition de la dégranulation des mastocytes, peut être observé IN VITRO sur le poumon humain, en dosant les spasmogènes.

Le cromolyn sodique inhibe leur libération lorsque le tissu pulmonaire est sensibilisé avec des anticorps réaginisants.

2) Mode d'action.

Les études au Laboratoire ont utilisé le rat, car il produit des anticorps semblables aux réagines humaines. Les expériences ont montré que le D.S.C.G. n'affecte pas la fixation de l'anticorps réaginique à la cellule, ni la réaction Ag/Ac cytophile.

Pour de nombreux Auteurs, le C.S. agirait dans la chaîne enzymatique de l'interaction Ag/Ac.

Une expérience a aussi montré, que la combinaison Ag/Ac en présence de cromoglycate, permet l'hyposensibilisation de certains tissus :

- un rat a été sensibilisé avec deux anticorps réaginisants ; l'introduction intra-dermique de l'Ag 1, en même temps que le D.S.C.G., ne provoque aucune réaction.

Si on réinjecte, quatre heures plus tard un peu de ce même antigène, il n'y a toujours aucune réaction.

Par contre, l'introduction de l'Ag 2, quatre heures plus tard, donne une réaction.

Ceci indique qu'en présence du D.S.C.G., l'anticorps cytophile spécifique est complètement utilisé au moment de la réaction Ag/Ac, ce qui désensibilise le tissu à cet antigène. (FALLIERS - 22).

3) Effet du C.G.D.S. sur la réaction d'ARTHUS.

Le cromoglycate prévient aussi la réaction d'ARTHUS.

Cette réaction immunologique utilise des anticorps précipités. Or elle est souvent précédée d'une réaction immunitaire de type I.

Mais PEPYS a montré l'inhibition de la réaction d'ARTHUS

par le C.S. chez des malades aux poumons d'oiseleurs, dont le sérum ne contenait pas d'anticorps réaginique.

4) Les autres facteurs de dégranulation.

D'autres expériences ont montré que le C.S. n'est pas spécifique de l'inhibition allergique.

Les mastocytes ne sont pas seulement dégranulés en présence d'anticorps réaginique, mais aussi par les autres anticorps cytophiles, certaines substances chimiques (la phospholipase A ou le composé $\frac{48}{80}$), l'effort ou l'infection bronchique.

- Par exemple, le complexe $\frac{48}{80}$ qui fait libérer uniquement de l'histamine, n'a plus d'action en présence de cromoglycate.

- Dans l'asthme d'effort, le C.S. a un effet de stabilisation du mastocyte. C'est la violence de l'exercice qui est directement responsable de la dégranulation de cette cellule.

La bronchoconstriction est beaucoup plus forte après une épreuve d'hyperventilation volontaire, qu'après un exercice sur un Treadmill (CLARKE - 13) (COX - 14) (18) (49).

5) Conclusion.

L'action du C.G.D.S. est imparfaitement connue, et mérite de nouveaux travaux de recherche, en clinique et au laboratoire. On sait que son action est uniquement préventive dans la crise d'asthme : il inhibe la dégranulation des mastocytes, et n'a aucune propriété bronchodilatatrice, anti-inflammatoire (corticomimétique), ni anti-histaminique classique.

D - TOXICOLOGIE du CROMOGLYCATÉ DISODIQUE.

Intoxication Aigüe.

Les études ont été faites avec de nombreuses espèces, pour rechercher une éventuelle variation interspécifique.

- La D.L. 50 est restée assez fixe, entre 2 et 4 grammes/Kg pour les souris, rats, lapins, cobayes, hamsters et singes ; ce qui permettait de supposer une réaction assez proche chez l'homme.
- l'intoxication aigüe avec le mélange : cromoglycate - isoprénaline (200/1) a donné les mêmes résultats (CAINCROSS - 10).

Intoxication Chronique.

Les expériences ont été essayées par différentes voies : veineuse, intra-musculaire, sous-cutanée et inhalation,

L'inhalation chez le singe, sur une période de 90 jours, à l'aide de masques, d'une solution de D.S.C.G. + Iso-prénalien à 800 Mg/Litre n'a montré aucune lésion broncho-pulmonaire, mais des régions inflammatoires et nécrotiques sur le myocarde, effet habituel de l'isoprénaline. La dose absorbée correspondait à 15 fois celle qui est donnée à l'homme. Chez le cobaye, les mêmes expériences d'inhalation n'ont montré aucune lésion. Mais surtout ces essais seuls avec le D.S.C.G. n'ont jamais entraîné de lésion.

Les lésions apparaissent avec la voie sous-cutanée. Une série de 90 injections, chez le rat, entraîne des troubles au-dessus de 75 mg/kg : hémorragies aux points d'injection, atteinte des tubules rénaux, diminution de la croissance.

Si l'on injecte le mélange contenant de l'isoprénaline à 1/200, on obtient des lésions du myocarde dès 5 mg/kg et un collapsus avec hypersialorrhée à 10 mg/kg.

En augmentant la quantité de D.S.C.G. qui accompagne l'isoprénaline, on ne constate aucun effet d'addition ni de potentialisation.

L'étude de la tératogénèse chez le rat et le lapin, à la dose de 90 mg/kg/jour a montré qu'à cette dose toujours toxique pour les tubules rénaux de la mère, il n'y a jamais eu d'anomalie de fœtus.

SABBAH a étudié l'action antihistaminique, anti-sérotonine et antibradykinine du D.S.C.G. sur des lots de cobayes in vivo, avec des aérosols de ces produits ; et in vitro sur des organes en survie (fragments de poumons et d'iléon terminal) (DANRIGAL - 16) (17).

Dans la méthode par aérosols, on a étudié le temps écoulé entre le début de l'inhalation et la chute du cobaye sous la cloche.

Et in vitro il s'agissait de faire contracter des tissus dans des bains d'histamine, de sérotonine et de bradykinine.

On a constaté que le D.S.C.G. n'a aucune action antihistaminique et antibradykinique. Par contre, l'étude de la sérotonine n'est pas concluante car le cobaye acquiert rapidement une résistance contre ce médiateur.

On a étudié aussi la toxicité cellulaire, en utilisant des cellules d'épithélium respiratoire humain, des fibroblastes et des macrophages ; toutes ces cellules sont en contact avec la poudre de C.S. lorsqu'elle est aspirée. Mais il n'y a eu aucune altération cellulaire (pour une concentration de 1000 mg/ml).

L'effet du cromoglycate sur la dégranulation des mastocytes, donc à la dernière phase de la réaction anaphylactique a aussi conduit à rechercher une action du C.S. sur

les lymphocytes immuno-compétents. Dans ce but, l'école d'Angers a étudié l'effet du D.S.C.G. sur le test de transformation lymphoblastique.

En effet, la transformation de lymphocytes sensibilisés est inhibée en présence des antigènes correspondants, si on ajoute aux cultures un immuno-dépresseur : par exemple, la cortisone, le chlorambucil, le fenspiride ou la triacétyloléandomycine.

Il a été ajouté aux cultures : 20 mg de D.S.C.G., et aussi de la thymidine tritiée pour que son incorporation au moment de la synthèse d'A.D.N. exprime la croissance des cellules de manière précise.

Cette étude a montré que le D.S.C.G. ne possède pas d'action immunosuppressive. Il ne s'oppose donc pas à la formation des anticorps réagins ou précipitants.

On pourra l'utiliser pendant les tests d'allergie cutanés et les désensibilisations spécifiques.

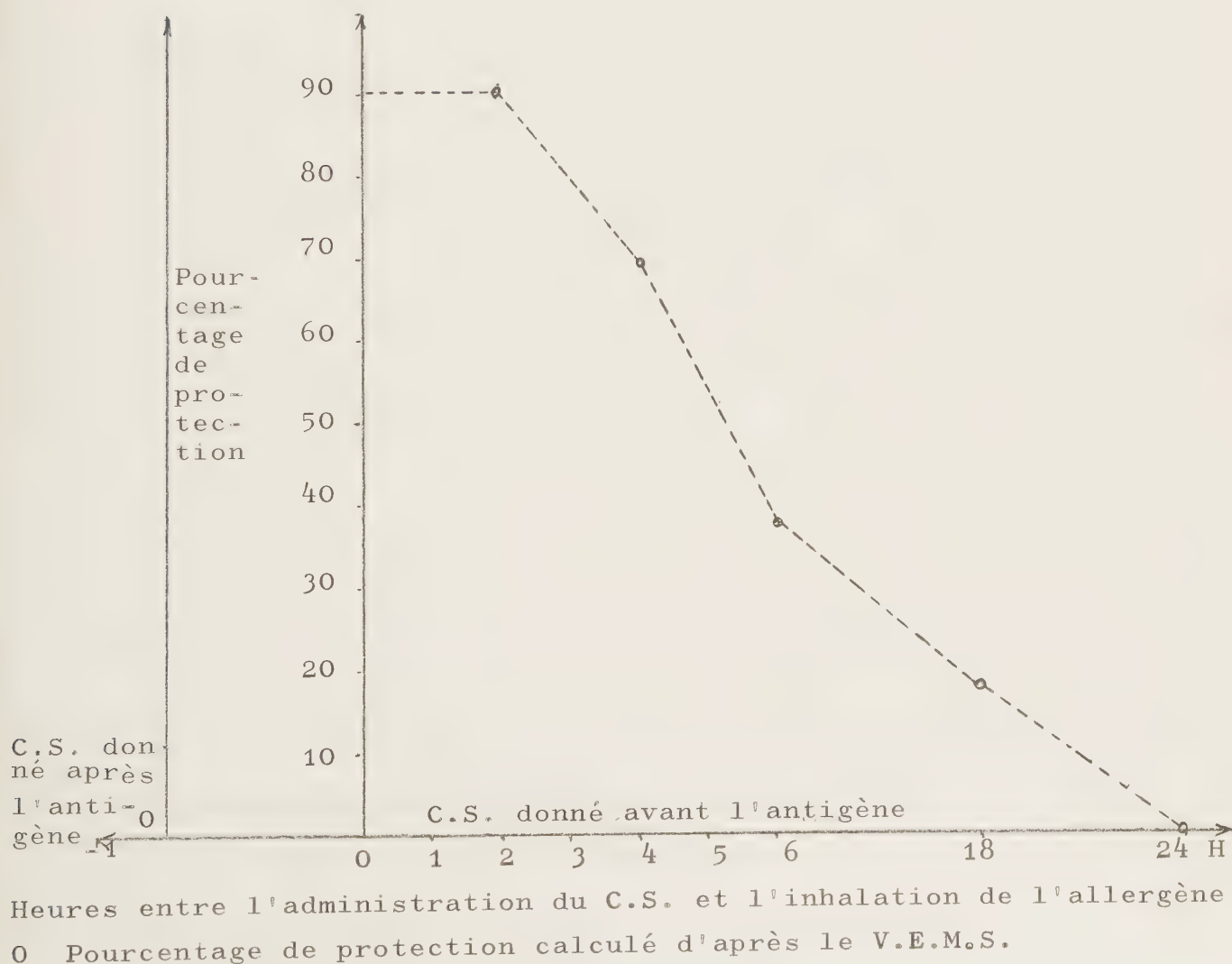
L'action du produit dans le domaine allergologique, a conduit à rechercher un effet éventuel sur les anticorps. On ne lui connaît aucun effet sur les anticorps neutralisants ou agglutinants, ni sur le développement de ces anticorps in vivo.

De même, les greffes de peau croisées entre deux souris, dont seulement une reçoit du D.S.C.G., évoluent de la même manière.

Il a été étudié chez l'homme, avec du D.S.C.G. marqué avec du tritium (H_3) radioactif, d'une demie vie de 81 minutes.

Par administration orale, l'absorption est très faible, 0,5 %, et cette voie ne peut donc être retenue en pratique clinique.

Par inhalation, au contraire, 10 % de la dose est absorbée. L'effet dure six heures. Le produit est éliminé inchangé, moitié par voie biliaire, et moitié dans l'urine. Cette méthode pratique et surtout efficace a été retenue pour les traitements. (le reste de la dose inhalée est éliminée en expirant et en toussant) (WALKER - 50).



F - Le MEDICAMENT.

Il a d'abord été distribué en Angleterre, sous le nom d'INTAL.

Il contenait :

- 22, 2 mg de lactose,
- 20 mg de cromoglycate,
- 0,1 mg d'isoprénaline, (44)

L'isoprénaline avait pour but de combattre l'effet légèrement irritant du D.S.C.G. sur les bronches, la dose à 0,1 mg correspondait à une bouffée de l' Aleudrine Spray - Doseur.

En France, sous le nom de LOMUDAL, il apporte 20 mg de C.S. en poudre micronisée mélangée à du lactose, mais sans addition d'isoprénaline. Le produit est contenu dans des capsules.

Il est inhalé par aspiration buccale à l'aide d'un petit turbo-inhalateur appelé : SPINHALER.

La capsule est perforée par deux ergots ; et une petite turbine actionnée par l'inspiration du sujet propulse la poudre dans l'air inspiré par les voies respiratoires jusqu'aux bronches (29).

Dans l'asthme, l'inspiration se fait par la bouche de préférence.

Mais dans les rhinites allergiques l'inspiration nasale permet le contact direct avec la muqueuse pituitaire.

La posologie moyenne est de : une capsule toutes les six heures, et peut être diminuée dans certains cas à une seule par jour.

Traitements Associés.

Si le patient avait déjà un traitement (corticoïdes, A.C.T.H.) au long cours, on ne pourra le diminuer que si l'état clinique est bon ou tout au moins stable.

La prise régulière de corticoïdes demande le respect d'une dose minimale de stéroïdes compatible avec le confort respiratoire du patient.

De plus ces traitements par les corticoïdes ou l'A.C.T.H. mettent le cortex surrénal au repos, et la tolérance du sujet au stress est ainsi limitée, mais, surtout si ce cortex n'est pas relancé par un arrêt très progressif du traitement, le sujet risque l'insuffisance surrénale aiguë.

On peut diminuer la dose quotidienne de stéroïdes de 10 % par semaine jusqu'au sevrage complet, ou jusqu'à ce que le malade soit gêné et on en déduira la dose minima.

On réduira tout aussi lentement un traitement par l'A.C.T.H. en diminuant le nombre d'unités par piqûre, ou en espaçant les piqûres.

Si l'on doit arrêter, dans tous ces cas, le nouveau traitement par le cromolyn sodique, il faudra d'abord restituer la dose initiale de stéroïdes ou d'A.C.T.H..

Ces précautions sont respectées par tous les Auteurs. Ils n'ont jamais utilisé non plus, par prudence, le cromoglycate disodique pendant les trois premiers mois de la grossesse.

-O-O-O-O-O-

3ème PARTIE

- ESSAI de SYNTHESE des TRAVAUX PUBLIES, SURTOUT en FRANCE -
=====

Nous étudierons, dans cette troisième partie, :

- Les Rapports des Essais Cliniques de Quelques Auteurs :

- condition du traitement,
- résultats des essais,
- effets favorables et défavorables,
- rapports d'études dans le traitement des
rhinites allergiques,
- tolérance du produit.

RAPPORT des ESSAIS CLINIQUES de QUELQUES AUTEURS.

Nous avons essayé de faire une synthèse d'articles rapportés au VIIIème Congrès Européen d'Allergologie, et de travaux effectués dans les Services Français de Pneumologie, avant Janvier 1973.

I - ESSAI du C.G.D.S. CHEZ les ASTHMATIQUES.

A - Malades Traités.

L'étude comprend 821 malades asthmatiques, dont 762 d'étiologie allergique (asthme extrinsèque des Auteurs Anglo-Saxons).

L'âge n'a pas été un obstacle. Il va de 3 à 75 ans et comprend 61 enfants (BEDFORD - 7).

L'âge moyen des adultes est de 35 ans.

B - Type d'Asthme.

- . L'asthme devait être absolument certain.

Dans l'asthme au long cours, où le diagnostic est parfois délicat, PARIENTE a utilisé le test aux corticoïdes, qui augmente dans cette forme le V.E.M.S. de 50 % à 250 % en moins d'une semaine, à la dose de 40 mg de PREDNISONE par jour (PARIENTE - 38).

- . Pour affirmer l'asthme allergique (ou extrinsèque), les Auteurs ont cherché à accorder les résultats des tests d'allergie cutanée à ceux de l'interrogatoire.
En cas de doute, les tests de provocation par inhalation ont tranché (CHARPIN - 11 et 12) (46).

- . Dans quelques cas les tests cutanés et par inhalation n'étaient pas réalisables :
c'était le cas du sujet allergique en poussée, ou sous

fortes doses de corticoïdes.

L'interrogatoire a été retenu seul, s'il était très évocateur.

D'autres tests d'allergie ont été parfois utilisés :

- éosinophilie sanguine supérieure à 10 %,
- test de transformation lymphoblastique,
- taux élevé des Ig E.

- . Les sujets ne semblant pas allergiques (asthme intrinsèque) ont également essayé le cromoglycate.

C - Conditions du Traitement.

- . tous ces Auteurs ont donné le cromoglycate pendant un minimum de quinze jours. Ce traitement a été continué au domicile du malade pendant quatre à six mois. Il venait régulièrement aux consultations.

La dose de D.S.C.G. était de une capsule toutes les six heures au début, puis diminuée dès l'amélioration à trois, puis deux, par jour, en prenant celle du soir le plus tard possible.

- . Beaucoup d'Auteurs ont confirmé que les enfants inhalaient correctement le médicament, et ceci dès l'âge de trois ans. A cet âge la prise d'une dose demande de une à quatre inhalations.

Le C.G.D.S. a été souvent utilisé chez les enfants, pendant les désensibilisations difficiles ou à risque, et le produit a permis la poursuite de la désensibilisation.

D - Activité du Médicament.

Elle a été appréciée suivant des critères cliniques, para-cliniques et thérapeutiques.

Certains rapport ont fait état d'un seul mode, et d'autres de deux ou trois.

Signes cliniques : disparition des râles sibilants, modifi-

cation de la fréquence et de l'intensité des crises.

Signes paracliniques : résistance des voies aériennes, V.E.M.S., éosinophilie.

Signes thérapeutiques : diminution ou suppression des traitements associés par les corticoïdes ou les sympathomimétiques.

1) Activité selon des critères cliniques.

- Résultats globaux : Bons et Utiles, 574 patients,
soit : 70 %.

- Résultats globaux suivant l'étiologie :

Avec 762 asthmatiques allergiques :

. bons résultats : 64 %
. résultats utiles: 14 %
. échecs : 22 %

Avec 59 asthmatiques de type intrinsèque :

. bons résultats : 38 %
. échecs : 59 %

Seul l'asthme extrinsèque est régulièrement sensible au C.G.D.S.. Les résultats les plus remarquables ont été obtenus avec des asthmes polliniques.

Etudes d'activité suivant l'âge

Elles ont été rarement publiées avec précision.

Mais la plupart des Auteurs rapportent que le C.S. est d'autant plus actif que l'asthmatique est jeune et l'origine allergique.

Quelques uns ont donné des résultats concrets, comme A. DANRIGAL .

. de 5 à 20ans: 100 % de réussites,
. de 20 à 40 " : 61 % de succès.
. après 40 ans: 26 % seulement de bons résultats.

Chez les enfants, DESBUQUOIS et VIALATTE ont noté respectivement : 72 % et 81 % de bons résultats (48).

En particulier les asthmes entraînant un absentéisme scolaire important ont vu la scolarité redevenir normale dès le début du traitement.

L'arrêt prématuré du C.S. a toujours été suivi de rechutes (35).

- Résultats défavorables :

A côté des bons résultats qui dominent nettement, il faut reconnaître que certains Auteurs ont manifesté un scepticisme marqué : KIDNER trouve moins de 40 % d'améliorations cliniques. De même, GRANT ou HALLER concluent que le C.S. a toujours été bénéfique, mais seulement comme drogue complémentaire, (contrairement à leurs résultats favorables chez les enfants).

HEXHEIMER ne trouve de protection réelle qu'à deux patients sur treize. Mais il avait envoyé le produit avec un aérosol au lieu du spinhaler, car il pensait que les particules sortant de ce dernier appareil dépassaient 30 gammas, et ne pouvaient atteindre les bronchioles.

2) Activité selon des critères thérapeutiques.

- L'étude du sevrage des sujets corticodépendants a été faite sur deux groupes de malades.

. Le premier groupe comprend 102 patients, réunis par Cl. VALLERY-RADOT et R. WOLFROMM.

Tous ces sujets prenaient 5 à 15 mg de corticoïdes chaque jour, en équivalent prednisonique ; certains de manière continue, et d'autres un jour sur deux ou trois par semaine, mais selon une dose moyenne identique.

L'âge moyen était de 41 ans.

Ces sujets prenaient des corticoides depuis cinq ans en moyenne, car ils souffraient tous de dyspnée continue ou de crises d'asthme plusieurs fois par semaine. Les résultats ont été :

. sevrage complet	:	44 %
. réduction des corticoïdes de		
moitié	:	23 %
. échecs	:	33 %

. Le second groupe qui comprend 330 asthmatiques dépendants des corticoïdes a été obtenu artificiellement, en recueillant les cas publiés par :

J. CHARPIN, A. DANRIGAL, Pr. DELAUDE, A. MEYER,
R. TOURAINE, C. VOISIN (21) (33) (45) (52).

Nous obtenons de cette façon :

. suppression complète	:	47 %
. réduction nette	:	26 %
. échecs	:	27 %

- Enfin, quelques Auteurs (J. CHARPIN, C. VOISIN, R. WOLFROMM) ont étudié le comportement des malades dépendant des sympathomimétiques.

Un groupe de 56 cas a été formé, avec :

. 29 %	de réussite
. 42 %	de réduction des doses
. 29 %	d'échecs.

- Cette étude montre que le C.S. est un des meilleurs agents pouvant se substituer aux cortisoniques au cours de l'asthme, mais que cette action n'est pas valable contre les sympathomimétiques, qui sont beaucoup plus tenaces.

- Le délai d'amélioration des symptômes asthmatiques a été de quelques heures à quelques semaines.

Mais le temps de sevrage des traitements antérieurs a demandé de un à trois mois en moyenne.

La brièveté du délai d'amélioration est de pronostic favorable ; tandis que les traitements insuffisamment longs sont cause de quelques faux échecs (succès au 2ème essai) (27).

Enfin, les Auteurs n'ont noté aucune manifestation d'insuffisance surrénale lors du sevrage, mais celui-ci a toujours été prudent.

3) Activité selon des critères paracliniques.

- L'influence du C.S. sur la fonction respiratoire, a été étudiée (exploration fonctionnelle respiratoire) (31).

FREOUR a rapporté que le C.S. empêche le bronchospasme si le sujet inspire des pneumallergènes, mais il n'a aucun effet s'il inspire de l'acétylcholine.

Le mode d'action différent de ces deux agents d'agression explique bien cette différence.

- Le volume expiratoire maximum par seconde (V.E.M.S.) augmente très peu pour VOISIN sous l'influence du cromoglycate, et pas du tout pour FREOUR et PARIENTE, ce dernier oppose, d'ailleurs, son inefficacité constante à la forte amélioration obtenue avec les corticoïdes.
- L'étude de la résistance des voies aériennes (R.V.A.) a été étudiée par CHARPIN par la méthode plethysmographique corporelle. Il trouve que le C.S. prévient très bien le spasme bronchique, s'il est donné quinze minutes avant le test de provocation par inhalation d'allergènes. Ce résultat est contesté par SADOUL, qui n'a eu que 50 % de succès avec la méthode des interruptions (43)
- MEYER a commencé à préciser les indications de la thérapeutique par le cromoglycate, à l'aide de deux tests :
 - . le test à l'atropine,
 - . le test au C.G.D.S.

- . Le test à l'atropine a été préconisé par ALTOUNYAN (3) : on donne d'abord au malade un aérosol d'atropine à 2 % pendant une minute, et on mesure une heure après le V.E.M.S. ;

On donne ensuite à ce sujet un aérosol d'aleudrine et on calcule à nouveau le V.E.M.S. .

On mesure l'amélioration obtenue de cette façon :

$$\frac{\text{amélioration après atropine}}{\text{amélioration après atropine + aleudrine}} \times 100$$

ALTOUNYAN a constaté que l'amélioration ventilatoire par le C.S. était plus fréquente quand le rapport du test à l'atropine était bas, inférieur à 75 ; et que l'amélioration clinique s'accompagnait souvent d'une élévation du rapport du test à l'atropine.

Ce test n'est pas encore clairement expliqué.

- . Cet auteur a précisé également un test au cromoglycate grâce à une étude en double aveugle :

dans un groupe de sujets nettement améliorés par le C.G.D.S. l'augmentation du V.E.M.S. était de 6 % ; alors qu'elle était de 2 à 3 % avec un placebo.

Mais nous avons vu que l'amélioration du V.E.M.S. est très discutée (ALTOUNYAN - 4 et 5).

II - EFFETS du C.G.D.S. dans les RHINITES ALLERGIQUES.

- Le cromoglycate a été essayé dans le traitement des rhinites allergiques, parce qu'elles ont le même mécanisme physiopathologique que l'asthme (BREGEAT - 8).

L'effet a été essayé chez des adultes, et des enfants de 4 à 12 ans. Tous ces patients étaient atteints depuis au moins trois ans.

- DELAUDE a fait un essai chez 31 sujets.

Il s'est inquiété de répartir uniformément la poudre sur les muqueuses nasales, et il faisait expirer le produit par le nez après l'inhalation.

Les bons résultats ont été peu nombreux ($\frac{1}{3}$), mais de très bonne qualité.

- MOLINA a observé de bons résultats avec des rhinites spasmodiques :

- . 70 % de succès,
- . 30 % d'échecs et de résultats médiocres.

Il faisait inhaler la poudre directement par le nez, ce qui explique peut-être le plus grand nombre de succès.

- A Johannesburg, un groupe de pédiatres a fait un essai en double aveugle, avec 50 jeunes enfants (GLASS - 26), (HILTON - 28).

Ils n'ont gardé comme preuve de l'action du C.S. que l'aspect de la muqueuse pituitaire, sans tenir compte des impressions de l'enfant ou de sa mère.

Avec le placebo (lactose seul) les échecs sont de 100 % ;

Avec le cromoglycate disodique :

- . 44 % de résultats favorables,
- . 24 % de résultats moyens (utiles),
- . 32 % d'échecs.

III - L'ACTION PREVENTIVE pour les MALADIES ALLERGIQUES à PRECIPITINE.

(allergie semi-retardée).

Elle est discutée.

GRANT et CHANNEL ont fait plusieurs essais, avec moins de 50 % de cas favorables.

MOLINA a guéri un cas de crise de dyspnée fébrile, chez un patient atteint d'un poumon d'oiseleur.

PEPYS a eu de bons résultats avec deux asthmes aspergillaires, et trois pneumopathies des éleveurs d'oiseaux.

Les succès existent donc ; le mécanisme du C.G.D.S. n'est pas ici clairement démontré.

IV - TOLERANCE du PRODUIT.

La tolérance, de l'avis unanime est très bonne, et dès le plus jeune âge.

L'effet le plus courant est une légère irritation pharyngée, qui cède à la prise d'une gorgée d'eau aussitôt après l'inhalation. Cette irritation peut être remplacée par un arrière goût amer.

Parfois il y a eu quelques éternuements.

Quelques cas de nausées ont dû faire interrompre le traitement.

Enfin, ALTOUNYAN, en se référant à une autopsie, a cru pouvoir écarter le risque de granulome par corps étranger autour des particules inhalées.

V - CONCLUSION.

Le cromoglycate disodique, de l'avis de tous les Auteurs, agit surtout sur l'asthme du sujet jeune, et allergique (9).

Mais ils ont tous insistés sur trois causes d'échecs :

1. la mauvaise inhalation (surtout chez certains enfants),
2. l'asthme surinfecté, car le produit n'agit qu'après contact direct sur la muqueuse, et les sécrétions gênent ce contact.

Certains ont eu de très bons résultats dans les asthmes surinfectés, en traitant systématiquement l'infection bronchique, avant l'emploi du cromoglycate.

3. L'asthme psychogène où des études en double aveugle ont montré que l'originalité de la prise du produit a eu très peu d'effet placebo. (Pour MEYER, 14 % de succès avec le placebo).

-O-O-O-O-

4ème PARTIE

- NOTRE ESSAI du CROMOGLYCATÉ DISODIQUE -

(Travaux effectués dans le Service du Professeur LEMENAGER
et au Laboratoire du Professeur FABRE).

Nous étudierons dans ce chapitre :

A - Notre Essai du Cromoglycate Disodique :

- chez 30 malades asthmatiques :
 - . conditions du traitement,
 - . résultats selon le type d'asthme,
selon l'âge,
selon les traitements associés.
- dans 9 cas de rhinites allergiques polliniques.

B - Discussion des Résultats :

- dans l'asthme :
 - . résultats suivant l'âge,
 - . résultats suivant l'étiologie,
 - . résultats suivant la gravité.
- dans les rhinites allergiques aux pollens.

ESSAI du CROMOGLYCATE DISODIQUE.

Notre expérimentation porte sur 30 observations d'asthmatiques et 9 observations de rhinites allergiques polliniques.

1) DANS l'ASTHME.

Notre expérience clinique, très réduite à ce jour, du cromoglycate disodique dans le traitement de l'asthme, porte sur 30 cas, traités de Mai à Octobre 1971.

Ce nombre restreint s'explique par les difficultés d'observer le comportement des malades sans hospitalisation, et aussi, au cours des dernières semaines de traitement de l'essai, par une pénurie de "spinhaler", puis du médicament lui-même, non alors commercialisé en France.

a) Malades traités.

Nous avons désigné pour ce traitement par le C.G.D.S., 30 malades dont une fille de 8 ans, 13 hommes et 16 femmes d'âge adulte. Tous étaient asthmatiques depuis une date plus ou moins éloignée, et, lors de l'essai, présentaient quotidiennement une dyspnée expiratoire avec sibilances.

b) Type d'asthme.

Parmi ces 30 malades, trois critères ont été retenus pour établir la notion d'un asthme allergique.

- interrogatoire sur l'élément déclenchant la crise,
- tests cutanés aux pneumallergènes,
- test de broncho-provocation allergénique.

Selon ces indices :

- . 2 répondaient aux tests sans confirmation par l'interrogatoire,
- . 13 répondaient aux tests, avec confirmation à

l'interrogatoire,

- 4 répondaient aux tests avec confirmation par broncho-provocation.

Soit un total de 19 "asthmes allergiques", contre "11 non allergiques".

Tous (trente cas) présentaient lors de l'essai une dyspnée avec sibilances, parfois importantes. Elle se manifestait quotidiennement, soit de façon continue, soit par crises.

= 3 d'entre eux présentaient en outre une toux spasmodique,

= 2 d'entre eux présentaient en outre une rhinite.

c) Conditions du traitement.

La période d'observation sous traitement a été d'un minimum de 15 jours à plusieurs mois.

La dose de D.S.C.G. administrée était de 3 à 4 gélules par 24 heures, chaque jour. Certains malades, améliorés, ont pu, secondairement, réduire cette posologie.

Compte-tenu du caractère préventif du traitement entrepris, les médications symptomatiques en cours n'ont pas été suspendues d'emblée, mais leur abandon a toujours été tenté au cours de l'essai.

d) Tolérance.

La tolérance a été très satisfaisante chez 29 de ces malades, l'un d'entre eux ayant cependant signalé une simple amertume de la poudre. Un autre, par contre, dut abandonner le traitement après 48 heures en raison de lipothymies avec sueurs et irritation trachéo-bronchique importante, mais surtout, il existait de nombreuses extra-systoles ventriculaires qui ont immédiatement cessé lors de l'abandon du traitement.

e) Activité du médicament.

Les résultats ont été classés en :

- Bons - disparition totale des crises pendant toute la durée de l'essai, possibilité d'un sevrage cortisonique ou sympatho-mimétique total.
- Utiles - effet suspensif sur les crises nettement obtenu, mais non total.
- Nuls - aucun effet sur la prévention des crises.

. Selon l'âge :

la répartition a été la suivante :

TABLEAU I

Résultats	Bons	Utiles	Nuls	Intolérance
de 8 à 30 ans : 7 cas	1	5	1	0
de 30 à 50 " : 17 cas	3	12	2	0
plus de 50 " : 6 cas	1	1	3	1
Total :	5	18	6	1

. Selon le type d'asthme :

les résultats apparaissent dans le tableau II

TABLEAU II

Résultats	Bons	Utiles	Nuls	Intolérance
Aucun critère d'allergie : 11 cas	2 ^x	4	5	0
Tests cutanés seuls ; 2 cas	0	2	0	0
Tests cutanés + interrogatoire : 13 cas	3 ^{xx}	9	1	0
Broncho-provocation : 4 cas	1	2	0	1
Total :	6	17	6	1

x	: Madame DESG...	sevrage cortisonique,
	Monsieur CAD...	sevrage cortisonique.
xx	: Madame DESD...	sevrage sympathomimétique,
	Madame PIV...	1 seule gélule par jour de D.S.C.G.
	Madame OZ...	sevrage sympathomimétique
	Monsieur HEN...	a pu reprendre sa moisson, après 10 ans.

. Selon les médicaments associés :

Les conditions du sevrage sont exprimées par le tableau III :

TABLEAU III

Chez 12 asthmatiques Cortico-dépendants :

- 2 fois le sevrage total a été obtenu
- 6 fois le sevrage partiel a été obtenu
- 4 fois le sevrage a été impossible

Chez 5 asthmatiques usant des Sympathomimétiques :

- 2 fois le sevrage total a été obtenu
- 5 fois le sevrage partiel a été obtenu

EN CONCLUSION.

Ces résultats confirment les notions déjà acquises par l'activité du D.S.C.G. chez les asthmatiques:

- Efficacité moyenne ou très bonne dans plus de 75 % des cas avec une excellente tolérance.
- Indication préférentielle chez les sujets jeunes et surtout dans les asthmes allergiques.

- Mais possibilité d'action dans un petit nombre de cas ou l'allergie demeure incertaine.
- Possibilité dans certains cas de supplanter les corticoïdes et les sympathomimétiques par une action préventive exclusive.
- Probabilité de certains échecs dus à une hypersé-
crétion bronchique faisant obstacle au contact du médicament avec la muqueuse.

2) DANS les RHINITES ALLERGIQUES POLLINIQUES.

Notre étude de l'efficacité du cromoglycate disodique dans les allergies nasales polliniques a porté sur 9 sujets :

- . 8 hommes,
- . 1 femme.

Certains sont déjà suivis par le Service (5 cas : les numéros 1 - 2 - 4 - 5-9), d'autres (4 cas : les numéros 3 - 6 - 7 - 8) sont venus pour la première fois consulter en 1971.

Les dossiers médicaux concernant leur allergie sont résumés sur le tableau.

On peut constater :

- 1) Que tous les malades présentaient un coryza spasmodique sauf le n° 7 chez lequel il existait essentiellement une obstruction nasale permanente.
- 2) Que des crises d'asthme étaient associées chez les trois malades suivants : les n° 1 - 7 et 8.

Le tableau résume le motif de la prescription, le mode d'inhalation et l'efficacité du cromoglycate disodique chez nos 9 malades. On a enregistré un seul échec : le n° 7, mais il faut préciser que ce sujet présentait une obstruction nasale permanente ; l'inhalation du produit ne pouvait être réalisée valablement d'où l'inefficacité ; cette remarque peut expliquer certains échecs publiés dans la littérature.

EN CONCLUSION.

L'efficacité du cromoglycate disodique sur les coryza spasmodiques pollinique est donc réelle, sur les 9 cas étudiés nous avons enregistré les résultats suivants :

- 1 échec,
- 1 médiocre,
- 1 bon,
- 6 très bons.

Cette proportion de très bons résultats concorde avec celle trouvée dans l'efficacité du cromoglycate disodique dans les asthmes allergiques par MEYER et CHARPIN.

(Service de Pneumologie du Professeur LEMENAGER et
Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle et d'Allergie Respiratoire du Professeur FABRE. - C H U de CAEN -).

NOM	SEXE	AGE	ALLERGENES	
			POLLINIQUES	AUTRES
1. MED... François	M	41	Graminées	P de M Bovins Lapins Candida albicans
2. LET... Guy	M	17	Graminées	P de M Candida albicans Moisissures 1,2,3
3. LOT... Justin	M	45	Graminées Aubépines	0
4. COL... Arnaud	M	18	Graminées Acacia Troëne	P de M Bovins
5. GOU... Marie-Yvonne	F	36	Graminées Platane Chêne	0
6. RET... Serge	M	24	Graminées	0
7. CER... Jean-François	M	9	Graminées Platane Plantain	P de M Plumes Chat
8. DER... Hervé	M	20	Graminées	P de M Plumes
9. FER... Yvon	M	43	Graminées	0

Période Allergie Pollinique	Signes Cliniques						
	Cory- za	Eter- nue- ments	Toux spas- modi- que	Conjon- ctivité	Rhinite hyper- trophique	Sinusite	Asthme
Avril-Juin depuis 1959	+	+	+	0	+	0	+ depuis 1963
Mai à Sep- tembre de- puis 1966	+	0	0	0	0	0	0
Mai - Juin depuis 1946	+	0	0	0	0	+	0
Mai - Juin depuis 1963	+	+	+	+	0	0	0
Mai - Juin depuis 1959	+	0	+	+	+	+	0
Juin-Juillet depuis 1968	+	+	0	+	0	0	0
Juin depuis 1966	0	0	0	+	+	0	+ depuis 1970
Juin-Juillet depuis 1970	+	+	0	+	0	0	+
Juin-Juillet depuis 1968	+	+	0	0	0	0	0

THERAPEUTIQUES		
Date des 1er traitements	Médicaments	Désensibilisation spécifique
1967	anti-histaminique	1967 1968 = 5 1969 1970 1971
1970	anti-histaminique (Aphilan B ₆)	1970 1971 = 2
1971	0	0
1971	Corticoïdes (celestene)	1971 = 1
1961	anti-histaminique (polaramine) Corticoïdes	1961 1971 = 2
1968	anti-histaminique (Dimegan)	≠ 0 (4 injections en 1971)
1966	Lantigen B Histaglobuline Corticoïdes (celestene)	0
1960	Anti-histaminique (polaramine) Corticoïdes (betnesol)	0
1969	0	1969 1970 = 3 1971

SCHEMA THERAPEUTIQUE et RESULTATS avec le CROMOGLYCATÉ DISODIQUE

Dans les Rhinites Allergiques Polliniques.

	Nombre prises jour	Mode d'Inhalation avec spinhaler	Durée totale traitement.	Signes cliniques ayant entraînés le traitement.	Amélioration	Résultats
1	3	nez bouché	30 jours	Coryza spasmodique, Asthme, Toux spasmodique Obstruction nasale.	+++ +++ + +	TRES BONS
2	en fonction du risque	nez	15 jours	Coryza	+++	TRES BONS
3	3	nez	30 jours	Coryza	++	BONS
4	3	nez	15 jours	Eternuements	+++	TRES BONS
5	en fonction du risque	nez	30 jours	Coryza	+++	TRES BONS
6	4	nez	8 jours	Eternuements Coryza	+++ +++	TRES BONS
7	4	nez bouché	30 jours	Obstruction nasale Asthme	0 +++	Echec
8	3	nez	10 jours	Coryza Asthme	+ +	Médiocres
9	en fonction du risque	nez	30 jours	Coryza	+++	TRES BONS

DISCUSSION des RESULTATS.

I - Résultats Globaux dans l'Asthme.

L'étude du CROMOGLYCATE DISODIQUE, a été limitée dans cet essai, à la réaction allergique immédiate.

Avec 30 sujets, nous avons obtenu des résultats bons ou profitables dans 76,6 % des cas.

La plupart des Auteurs ont trouvé des chiffres comparables ; nous leur avons noté une moyenne de 70 % (bons et utiles) pour 821 asthmatiques.

Nos patients étant beaucoup moins nombreux, la marge d'erreur est plus grande et peut expliquer un écart favorable d'environ 7 %.

Notre essai utilise deux sortes de critères.

L'un est thérapeutique : c'est le sevrage de traitements antérieurs, astreignants ou dangereux. Il sera étudié plus loin.

L'autre est clinique : il s'agit de la diminution de la fréquence et de l'intensité des crises d'asthme, ou de leur disparition, et de la disparition des sibilances.

L'effet clinique a été rapide et complet, dans les essais jugés favorables, mais uniquement suspensif, l'effet disparaissant dès l'arrêt du médicament.

En cas d'échec, la poursuite du traitement et l'augmentation des doses sont inutiles au-delà de deux à trois semaines.

Quelques Auteurs ont réalisé des essais en double aveugle. Ils sont très précieux car ils nous permettent d'évaluer l'effet PLACEBO du médicament.

Cet effet a toujours été très faible, autour de 5 %, et parfois il était de 0 %.

Notre essai a eu lieu en technique ouverte, car l'expérimentation en double aveugle est difficile sans hospitali-

sation, et les patients atteints de rhinite avaient un traitement ambulatoire.

La surveillance médicale régulière a eu sûrement un effet psychothérapique favorable, mais il est fort improbable qu'il atteigne 76,6 % dans une maladie de réputation très décevante.

Résultats suivant l'Etiologie.

L'asthme allergique répond très favorablement au C.G.D.S., et il est très largement en tête des autres cause.

Les Auteurs Anglo-Saxons l'appellent aussi asthme extrinsèque.

Sur ce terrain, nous avons eu 89 % de résultats bons ou utiles, (les Auteurs en ont eu en moyenne 78 %).

Dans l'asthme non allergique, ou intrinsèque, qui comprend toutes les autres causes : (irritation, infection, endocrinienne, psychique) on est étonné de trouver des résultats favorables,

- Auteurs : 38 %

- Notre Essai: 54 %

Alors que le C.S. agit sur un mécanisme allergique.

Peut-être s'agit-il d'une allergie à certaines substances produites dans l'organisme, d'origine bactérienne ou infectieuse. Dans ce cas nous trouverons sans doute des tests pour les classer dans les allergies. Il faut rappeler à ce propos que l'allergie à la poussière de maison est de connaissance récente.

Résultats suivant l'Age.

Nos meilleurs résultats ont lieu avant 50 ans.

Les essais publiés concordent avec ces résultats :

- 61 % des cas favorables avant 40 ans,

- quant aux jeunes enfants qu'ils ont étudiés, ils répondaient favorablement : 100 % des cas.

L'asthme allergique est le plus fréquent avant 40 ans, et

il explique nos résultats meilleurs chez les sujets jeunes. Après 50 ans, l'intrication de l'allergie et de l'infection est, sans doute, cause des échecs.

Résultats suivant la Gravité.

Le sevrage des asthmatiques cortico-dépendants est une grande qualité du cromolyn sodique.

Dans les cas de dyspnée continue, où le syndrome obstructif est en partie fixé, on a souvent pu réduire les doses ; pour les autres qui n'étaient pas gênés en permanence, le C.S. a permis de supprimer une thérapeutique dangereuse.

Les Auteurs ont eu, environ, 73 % de ces patients, où l'on a pu diminuer les corticoïdes et même, parfois, les supprimer.

Notre essai en rapporte 66 %.

Mais les malades sauront-ils à long terme oublier les corticoïdes de prise facile, pour un traitement plus astreignant ?

Les résultats du sevrage des sympathomimétiques ne sont pas aussi bons.

Il a été impossible trois fois sur cinq dans notre essai ; et chez les Auteurs on trouve 30 % seulement de succès complets.

Les succès partiels existent également, mais on peut se demander ce qu'ils deviendront à long terme, du fait de l'amélioration immédiate ressentie après la prise de sympathomimétiques.

D'autres échecs sont dus à l'hypersécrétion bronchique, faisant obstacle au contact du médicament avec la muqueuse. Le résultat dépend de l'intrication infection-allergie. Si l'infection peut être traitée facilement, le cromoglycate pourra ensuite agir.

II - Résultats avec les Rhinites Allergiques.

L'essai, dans le traitement des rhinites polliniques, est comparable à ceux publiés, avec des succès sensiblement plus élevés :

- . 66,6 % de très bons résultats,
- . 22 % d'échecs.

Et dans la littérature, nous trouvons :

- . 44 % de très bons résultats,
- . 32 % d'échecs.

Il faut noter que nos rhinites étaient toutes allergiques, alors que la plupart des Auteurs ont traité indifféremment les rhinites chroniques.

Certains, comme les Auteurs Sud-Africains, n'ont pas trouvé de parallèle entre l'efficacité du cromoglycate et l'étiologie allergique ; mais la plupart des autres Auteurs ne confirment pas ce rapport.

- O - O - O - O - O -

CONCLUSION

Le cromoglycate disodique est considéré par de nombreux Auteurs comme une médication de premier plan dans l'asthme allergique et dans les rhinites allergiques.

Nos résultats confirment l'efficacité de ce produit. Son intérêt est d'être entièrement nouveau :

- ni bronchodilatateur,
- ni antihistaminique,
- ni anti-inflammatoire.

Il arrête la réaction allergique immédiate en empêchant la libération de spasmogènes comme l'histamine ou la sérotonine. Il procure ainsi à l'asthmatique un effet préventif de ses crises d'asthme ou de coryza spasmodique. Cet effet disparaîtra dès l'arrêt du traitement ; mais ce n'est pas un traitement de fond, il ne dispense pas de la désensibilisation qui donne une bonne protection à long terme, ou des autres traitements (anti-infectieux, psychothérapie,...).

C'est aussi un des meilleurs agents substitutifs des corticoïdes au long cours, en partie grâce à son absence d'effets secondaires.

Il y a eu quelques bons résultats dans l'asthme non allergique. L'impossibilité de prévoir le résultats encourage à l'essayer systématiquement pendant deux à trois semaines.

Le cromoglycate disodique, ouvre, enfin, de nouvelles voies pour une meilleure compréhension de la pathogénie de l'asthme et de certaines maladies allergiques.

-O-O-O-O-O-

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ALBAREDE J.L. -
Intérêt du C.S. dans le traitement de l'asthme bronchique.
Revue médicale de Toulouse 1971, 1175-80.
- 2 - ALTOUNYAN R.E.G. -
Inhibition of experimental asthma by a new compound :
Disodium Cromoglycate, INTAL.
Acta Allergologica, 1967, 22, 487.
- 3 - ALTOUNYAN R.E.C. -
Changes in histamine and atropine responsiveness as a
guide to diagnosis and evaluation of therapy in obstructive
airways disease. "In "Disodium Cromoglycate in allergic
airways disease".
J. PEPYS and A.W. FRANKLANDS, Eds. London, Butterworths,
47, 1970.
- 4 - ALTOUNYAN R.E.C. and HOWELL J.B.L. -
Treatment of asthma with disodium cromoglycate
FPL 670 "INTAL").
Respiration, 26 (suppl.), 131, 1969.
- 5 - ALTOUNYAN R.E.C. - ORR T.S.C. - COX J.S.G. -
Biological and pharmaceutical basis of disodium cromo-
glycate therapy.
Folia Allergol. 17, 442, 1970.
- 6 - BAIRD H.M. -
Disodium chromoglycate in chronic bronchitis.
General practitioner clinical trials. Report n° 166.
- 7 - BEDFORD S. and All. -
D.S.C.G. in young children.
Br. Med. J. 1 : 748 - 18 Mar. 1972.

- 8 - BREGEAT P. - SARAUX H. - SAMARD H. - BLAMOUTIER J. - HORST M. -
O.R.L. et allergologie.
Cahiers Sandoz. 23-30, 13 Mars 1969.
- 9 - BRITISH MEDICAL JOURNAL. MEDECINE TODAY.
Disodium cromoglycate in the management of asthma.
Br. Med. J. 3, 172, 1968.
- 10 - CAINCROSS K. -
The pharmacology and toxicology of disodium cromoglycate.
Med. J. Aust. 1, 84, 1970.
- 11 - CHARPIN J. et GAYRARD P. -
Cromoglycate de sodium, étude générale et résultats des
tests par inhalation dans l'asthme.
Folia Allergol. 17, 444, 1970.
- 12 - CHARPIN J. - GAYRARD P. et ORLANDO J.P. -
Cromoglycate disodique. Etudes fonctionnelles respira-
toires. Résultats cliniques.
Rapport au Congrès International d'Allergologie.
Florence, 12-17 Octobre 1970.
Excerpta Medica, Ed. Amsterdam 1971.
- 13 - CLARKE P.S. -
Effect of disodium cromoglycate on exacerbations of
asthma produced by hyperventilation.
Br. Med. J. 1, 317, 1971.
- 14 - COX J.S.G. -
Disodium Cromoglycate in exercise-induced asthma.
(Correspondence) Br. Med. J. 3, 176, 1969.
- 15 - COX J.S.G. and ALTOUNYAN R.E.C. -
Nature and modes of action of disodium cromoglycate.
Respiration, 27 (supple.) 292, 1970.

- 16 - DANRIGAL A. - PRIGENT J.M. - DE LABARTHE B. - KERNEC J. -
Archives médicales de l'Ouest.
4 - 8 Oct. 1972 , 653-665.
- 17 - DANRIGAL A. -
Le cromoglycate disodique. Acquisition nouvelle dans
le traitement de l'asthme.
- 18 - DAVIES S.E. -
Effect of single administration on exercise-induced
asthma. In "D.S.C.G. in allergic airways disease".
London, Butterworths, p. 55, 1970.
- 19 - DELAUDE A. - ALBAREDE J.L. - FARDON N. - GAZAVET A. et ROLLAND B. -
Intérêt du traitement par le C.S. dans l'asthme bronchique.
Rev. Med. Toul. 1175-80, 1971.
- 20 - DENIS J. - BERNARD J.G. - VALLERY-RADOT Cl. -
Utilisation clinique des allergènes retards.
Cahiers Sandoz n° 13. Mars 1969.
- 21 - DENIS J. - MOREAU A. - VALLERY-RADOT Cl. - WOLFROMM R. -
Sevrage et réduction des doses de corticoïdes sous cro-
moglycate de sodium.
Thérapeutique, 48, p. 15-18, 1972.
- 22 - FALLIERS C.J. -
Cromolyn sodium.
J. Allergy, 47, 5, 298, 1971.
- 23 - FARNHAM J.E. - LOWELL F.C. - FRANKLIN W. -
A clinical trial of disodium cromoglycate.
J. Allergy, 43, 156, 1969.
- 24 - FREOUR P. -
Les facteurs étiologiques et la pathogénie de l'asthme.
R.P. Tome 19, 1003-1018, Mars 1969.

- 25 - GERVAIS P. - REINBERG A. - TARDIF R. - AZABAZIC S. - MORAULT S. -
PLANAT P. - VIGNARD D. -
L'hospitalisation des allergiques en milieu spécifiquement
contrôlé.
Conc. Med. 91, 2035-2048, 1969.
- 26 - GLASS R. -
D.S.C.G. and perennial rhinitis.
South african medical journal.
46 : 272 - 4 Mars 1972.
- 27 - GREENBERG M.J. -
Corticosteroïds in asthma. (correspondance).
Br. Med. J. 1. 838, 1968.
- 28 - HILTON and SILVER - (Johannesburg)
The effects of disodium cromoglycate on perennial rhinitis
in children.
S. Afr. J. 46, 77, 1972.
- 29 - JOSEPH M. -
Disodium cromoglycate (INTAL) in the treatment of asthma.
Med. J. Aust. 2, 533, 1969.
- 30 - KENNEDY M.C.S. -
Disodium cromoglycate in asthma. (correspondance).
Lancet 2, 838, 1967.
- 31 - MARCELLE R. -
Activité du D.S.C.G. sur la bronchomotricité de l'homme.
In Vitro.
Respiration, 27, suppl. 369, 1970.
- 32 - MARSHALL R. -
Protective effects of D.S.C.G. on rat peritoneal mast
cells.
Thorax 27, 38-43, Janv. 1972.

- 33 - MEYER A. - DONAT N. - CLAUZEL A.M. -
Le cromoglycate disodique dans le traitement de l'asthme
bronchique de l'adulte.
La Presse Médicale, 79, n°12, 519-521, 8 Mars 1971.
- 34 - MEYER A. - DONAT N. - TRINQUET G. - CLAUZEL A.M. -
Journal français de médecine et chirurgie thoraciques.
Tome 25, n° 7, 817-829, 1971.
- 35 - MINETTE A. -
Effet protecteur du cromoglycate disodique dans l'asthme
atopique.
Revue Inst. Hyg. Mines, 24, 27, 1969.
- 36 - MOLINA C. - BRUN J. -
Place du cromoglycate disodique (D.S.C.G.) dans le
traitement de l'asthme.
Journée de Pneumologie-Entretiens de Bichat 1971.
Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris.
L'expansion Scientifique.
- 37 - NATAF P. -
Allergies aux Antibiotiques.
V. Med. 1968, 931-940.
- 38 - PARIENTE R. -
L'asthme grave. Utilisation du C.G.D.S. chez 30 malades.
La nouvelle presse médicale.
25 Mars 1972, 1, n° 13.
- 39 - PAULI G. - BESSOT J. Cl. - GUISSARD G. - MOREAU G. - OUDET P. -
Le lomudal (cromoglycate disodique) dans le traitement
de l'asthme bronchique.
Journ. Med. Strasbourg, 1972, 3, 10, 723-729.
- 40 - PERRAULT M. - DRY J. -
Progrès physiopathologiques et thérapeutiques intéressant
l'allergie et l'asthme.
Rev. du Prat. 33, 4582 - 4587, 1971.

- 41 - PEPYS J. - FRAWKLAND A.W. -
Disodium cromoglycate in allergic airways diseases.
Butterworths - Ed. - London 1970.
- 42 - READ J. - REBUCK A.S. -
Steroids-sparing effect of disodium cromoglycate (INTAL)
in chronic asthma.
Med. J. Aust. 1, 596, 1969.
- 43 - SADOUL P. - DESMEULES R. - PIROLLET H. - SARAIVA C. -
Action du cromoglycate sur l'augmentation des résistances
des voies aériennes provoquée par les allergènes chez les
asthmatiques.
Journal de Médecine de Nancy - 1971.
- 44 - THOMSON H.T. -
Disodium cromoglycate (INTAL). (correspondance).
N.Z. Med. J. 70, 431, 1969.
- 45 - TOURAINE R. - BERNARD J.P. - CORWILLON J. -
Le cromoglycate de sodium dans le traitement de l'asthme.
Lyon Médical - Juin 1971.
- 46 - VALLERY-RADOT G. -
Le cromoglycate de sodium dans le traitement de l'asthme.
La Vie Médicale, 9 Mars 1971, p. 1053-1055.
- 47 - VERSTRAETEN J.M. -
L'emploi du cromoglycate de sodium dans la maladie
asthmatique.
Lille Médical, 15, 783, 1970.
- 48 - VIALATTE J. and DALAYEUN H. -
Le C.G.D.S. dans le traitement de l'asthme bronchique
de l'enfant.
Florence, 17 Octo. 1970.
Rore Cepi, p. 125, 1971.

49 - WARD F.G. - GOMES S. - MC NEILL R.S. -

Disodium cromoglycate in exercise-induced asthma.
Br. Med. J. 3, 176, 1969.

50 - WALKER S.R. - RICHARDS A.J. and PETERSON J.W. -

The absorption, excretion and metabolism of disodium
cromoglycate in man.
Bich. J. 125, p. 27, Nov. 1971.

51 - WONSON R.C. -

Pharmaceutical benefits : disodium cromoglycate.
(correspondence).
Med. J. Aust. 1, 867, 1970.

52 - VIII ème Congrès Européen d'Allergologie.

Marseille.

Rapporteurs de la Table Ronde. Octobre 1971.

-O-O-O-O-O-

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :

Le Président de l'Université de CAEN

